DIE ANODISCHE OXIDATION VON PHENOLEN

EINFÜHRUNG UND ABSPALTUNG NEUER SCHUTZ-GRUPPEN FÜR DIE PEPTIDSYNTHESE

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

MOHAMED HASSEN KHALIFA

aus Tozeur/Tunesien

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548921_0059

DIE ANODISCHE OXIDATION VON PHENOLEN

EINFÜHRUNG UND ABSPALTUNG NEUER SCHUTZ-GRUPPEN FÜR DIE PEPTIDSYNTHESE

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

MOHAMED HASSEN KHALIFA

aus Tozeur/Tunesien

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Mai 1980

Dekan : Prof. Dr. M. Hanack
1. Berichterstatter : Prof. Dr. A. Rieker
2. Berichterstatter : Prof. Dr. G. Jung

Abstract

KHALIFA, MOHAMED HASSEN

ANODISCHE OXIDATION VON PHENOLEN/ELEKTROCHEMISCHE EINFÜHRUNG UND ABSPALTUNG VON SCHUTZGRUPPEN FÜR DIE PEPTIDSYNTHESE

Die elektrochemische Oxidation des 2,4,6-Tri-tert.-butyl-phenols und des 2,6-Di-tert.-butyl-4-phenyl-phenols bei kontrolliertem Anodenpotential in Gegenwart von Nucleophilen (Alkohole,Amine und Aminosäurederivate) liefert in jedem Fall Produkte, die sich ausnahmslos als Folge eines nucleophilen Angriffs auf das elektrochemisch erzeugte Phenoxenium-Kation deuten lassen.Man erhält p-Chinolderivate und nur in Einzelfällen o-Chinolderivate bzw. ihre Folgeprodukte.
Die bei der anodischen Oxidation in Gegenwart von Aminosäureestern entstandenen p-Addukte stellen neuartige N-geschützte Aminosäurederivate dar, deren Verwendung in der Peptidsynthese geprüft wurde. Vor allem die (PChd)-Aminosäuren zeichnen sich durch ihre racemisierungsfreie Darstellung, ihre Stabilität im alkalischen Medium und die leichte, quantitative Abspaltbarkeit der PChd-Gruppe (mit 3%-Trifluoressigsäure in Dichlormethan oder durch katalytische Hydrierung an Pd/C in Alkohol) aus.
Die Eignung der neuen Aminoschutzgruppen für die Peptidsynthese wurde am Beispiel der Darstellung eines Dipeptids und eines Tripeptids aufgezeigt.
Die Umsetzung der bei der elektrochemischen Oxidation in Gegenwart von Z-Aminosäuren erhaltenen o-Chinolester mit Trifluoressigsäure liefert die entsprechenden o-Hydroxyphenylester, die als Aktivester zur Kupplung mit Aminokomponenten fähig sind.

Die Möglichkeit der elektrochemischen Abspaltung von Schutzgruppen wurde am Beispiel von N-Benzyl-Aminosäureestern bzw. -Pepetidestern untersucht. Es zeigt sich, daß bei der direkten anodischen Oxidation neben der Spaltung der Benzylschutzgruppe teilweise der Abbau des Aminosäure- bzw. Peptidesters erfolgt. Vorteilhafter ist hier die indirekte elektrochemische Oxidation durch homogene Elektronenübertragung, die ohne Angriff auf die Aminosäure- bzw. Peptidreste zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe führt.

Herrn Prof. Dr. Anton Rieker danke ich für die Themenstellung, für seine Unterstützung und für sein stetes Interesse an dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. G. Jung für seine wertvollen Anregungen und seine Diskussionsbereitschaft.

Ferner bin ich Herrn Dr. E.-L. Dreher für die Aufnahme der ^{13}C-NMR-Spektren zu Dank verpflichtet.

Für Dorotheé

Folgende Abkürzungen werden Verwendet:

Aib	α-Aminoisobuttersäure bzw: 2-Methyl-alanin
AS	Aminosäure
BOC	tert.-Butyloxycarbonyl
BChd	1,3,5-Tri-tert.-butyl-6-oxo-cyclohexadien(1,4)-yl
Bzl	Benzyl
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
F_p	Schmelzpunkt
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
K_p	Siedepunkt
MeOH	Methanol
MBzl	4-Methoxybenzyl
OBzl	Benzylester
OEt	Ethylester
OMe	Methylester
PChd	1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien(1,4)-yl
Pd/C	Palladium/Aktivkohle
TFA	Trifluoressigsäure
Z	Benzyloxycarbonyl

Die Abkürzungen der Aminosäuren entsprechen den IUPAC-Regeln

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
II	SCHUTZGRUPPEN FÜR ALKOHOLE	5
1.	Anodische Oxidation der Phenole 1a und 1b in Gegenwart von Alkoholen	5
1.1.	Cyclische Voltammetrie	5
1.2.	Präparative Elektrolyse	10
III	SCHUTZGRUPPEN FÜR AMINOSÄUREDERIVATE	12
A	Elektrochemische Einführung von Schutzgruppen	12
1.	Anodische Oxidation der Phenole 1a und 1b in Gegenwart von Aminosäuren, Aminonitrilen und Aminosäureestern	12
1.1.	Allgemeines	12
1.2.	Anodische Oxidation in Gegenwart von Aminosäuren	14
1.3.	Anodische Oxidation in Gegenwart von Aminosäurenitrilen	15
1.4.	Anodische Oxidation der Phenole 1a und 1b in Gegenwart von Aminosäureestern	17
2.	Anodische Oxidation der Phenole 1a und 1b in Gegenwart von N-geschützten Aminosäuren	24
2.1.	Allgemeines	24
2.2.	Anodische Oxidation des Phenols 1a in Gegenwart von BOC- und Z-Aminosäuren	25
2.3.	Anodische Oxidation des Phenols 1b in Gegenwart von Z-Aminosäuren	28
3.	Mechanismus und Diskussion der elektrochemischen Einführung von Schutzgruppen	30
3.1.	Oxidation in Gegenwart von Aminosäureestern und Aminosäurenitrilen	30
3.2.	Oxidation in Gegenwart von BOC- oder Z-Aminosäuren	38
4.	Struktur der isolierten Verbindungen	41

	B.	Spaltung der BChd- und PChd- Schutzgruppe	49
	1.	Acidolytische Spaltung	49
	1.1.	Allgemeines	49
	1.2.	Umsetzung der N-(BChd)- und (PChd)-Aminosäurederivate mit Trifluoressigsäure	50
	1.3.	Umsetzung der p-Chinolester 30, 32 und 34 mit Trifluoressigsäure	53
	1.4.	Umsetzung der o-Chinolester 29 und 31 mit Trifluoressigsäure	55
	1.5.	Struktur der o-Hydroxyphenylester 42 und 43	55
	1.6.	Mechanismus und Diskussion der Ergebnisse	58
	2.	Reduktive Entfernung der 1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien(1,4)-yl-Gruppe	64
	2.1.	Abspaltung mit Zink/Salzsäure	64
	2.2	Abspaltung durch katalytische Hydrierung an Pd/C	65
	3.	Elektrochemische Oxidation der N-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-aminosäure-derivate	66
IV		ANWENDUNG ZUR SYNTHESE VON PEPTIDEN	71
	1.	Allgemeines	71
	2.	Synthese der Testpeptide	74
	2.1.	Synthese von L-Alanyl-glycin	75
	2.2.	Synthese von L-Prolyl-L-leucyl-glycinamid	76
	2.3.	Diskussion	77
	2.4.	Struktur der isolierten Verbindungen	79
	3.	Peptidsynthese mit o-Hydroxyphenylestern	83
	4.	Racemisierungstest	84
V		ELEKTROCHEMISCHE SPALTUNG VON BENZYL-SCHUTZGRUPPEN	85
	1.	Anodische Oxidation von N-(4-Methoxybenzyl)- und Benzyl- aminosäuren	88
	2.	Anodische Oxidation von N-(4-Methoxybenzyl)-alanin-ethylester	89

3.	Direkte und indirekte anodische Oxidation	92
4.	Mechanismus und Diskussion der Ergebnisse	93
VI	ZUSAMMENFASSUNG	99
VII	EXPERIMENTELLER TEIL	102
1.	Allgemeines	102
2.	Darstellung der Ausgangsverbindungen	104
3.	Elektrochemische Oxidation der Phenole 1a und 1b	111
4.	Spaltung von Schutzgruppen	131
5.	Synthese der Testpeptide	138
6.	Elektrochemische Spaltung von Schutzgruppen	145
VIII	LITERATURVERZEICHNIS	147
	LEBENSLAUF	156

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

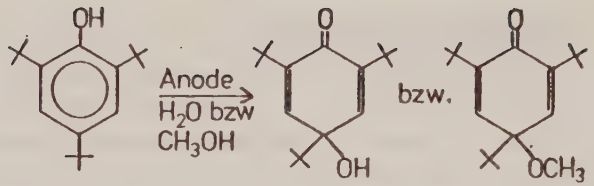
Im ersten Abschnitt dieser Arbeit wird die elektrochemische Oxidation von sterisch gehinderten Phenolen in Anwesenheit von Nucleophilen behandelt.

Sterisch gehinderte Phenole, wie das 2,6-Di-tert.-butylphenol und seine 4-substituierten Derivate haben die Aufmerksamkeit vieler Forschungsgruppen auf sich gezogen, da sie vielseitig verwendbar sind.

So wurden solche Phenole als wirksame Antioxidatien und Stabilisatoren für Kunststoffe, Öle, Fette und Lebensmittel eingesetzt.[1)] Auch in der Medizin scheinen sie an Interesse zu gewinnen, da zumindest einige Vertreter Antitumor-Wirkung zeigen und eventuell bei der Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt werden könnten[2-5)].

Gerade wegen dieser vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten erscheint es sehr wichtig, Abbaureaktionen dieser Phenole unter den verschiedensten Bedingungen zu untersuchen und die dabei entstehenden Endprodukte zu erfassen. Vor allem der oxidative Abbau war und ist Gegenstand vieler Untersuchungen. Dabei hatte die chemische Oxidation anfänglich dominiert. Erst in den letzten Jahren sind einige Arbeiten über die elektrochemische Oxidation von Phenolen erschienen[6-14)].

Vermillon berichtete erstmals über die elektrochemische Oxidation des 2,6-Di-tert.-butyl-4-methylphenols[6)]. Weitere Arbeiten von Suttie[7)] und Ronlán[8)] behandelten die anodische Oxidation des 2,4,6-Tri-tert.-butylphenols 1a in Gegenwart von Nucleophilen. Dabei zeigte sich, daß in Gegenwart von Wasser oder Methanol in hoher Ausbeute die Additionsprodukte Chinol 11a und Methylchinolether 6a gebildet wurden.



1a 11a 6a

Die Untersuchungen von A. Rieker und S. Berger[15] ergaben, daß bei der anodischen Oxidation des Phenols 1a in Anwesenheit von Wasser und MgO neben dem Chinol (30 %) 2,6-Di-tert.-butyl-p-benzochinon, 4,6-Di-tert.-butyl-o-benzochinon und 2-Methyl-5,7-di-tert.-butylbenzoxazol gebildet wurden.

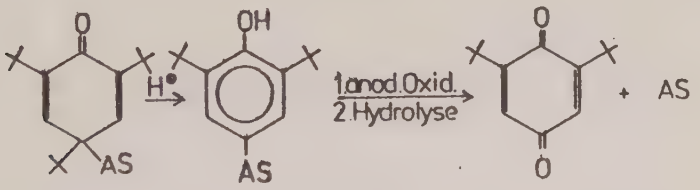
In dieser Arbeit sollte zunächst die Frage beantwortet werden, ob die Additionsprodukte auch mit weiteren Nucleophilen zu erhalten sind. Besonderes Interesse galt dabei dem Einfluß der Nucleophilie bzw. Basität und sterischen Hinderung der Reagenzien auf die Bildung der Additionsprodukte. Dies sollte bei der Oxidation zweier ausgewählter Phenole 1a und 1b in Gegenwart von Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Butanol und tert.-Butanol mit unterschiedlicher Nucleophilie und Raumerfüllung untersucht werden.

1a 1b

Da sich im Laufe dieser Arbeit herausstellte[16], daß (mit Ausnahme des tert.-Butanols, das wegen der relativ großen räumlichen Ausdehnung stark gehindert ist) die Additionsprodukte in 60-95 % Ausbeute erhalten werden konnten, wurde das Interesse auf weitere Anwendungsmöglichkeiten dieser

elektrochemischen Oxidation gelenkt. Es sollten zunächst Aminosäuren als Nucleophile bei der anodischen Oxidation der Phenole 1a und 1b verwendet werden. Da sowohl die Aminogruppe als auch die Carboxylgruppe der Aminosäuren nucleophile Zentren darstellen, sollten geschützte Aminosäurederivate entstehen, deren Verwendung für die Peptidsynthese anhand von ausgesuchten Testpeptiden untersucht werden sollte.

Weiterhin sollte die Abspaltung der neuen Schutzgruppen auf elektrochemischem und chemischem Weg erprobt werden. Ein denkbarer Weg wäre die Überführung der Oxocyclohexadienylaminosäurederivate mit Säuren in neue Phenolderivate, die ihrerseits elektrochemisch oxidierbar sein müßten:



Neben der Realisierung dieser Vorstellungen sollte generell geprüft werden, ob sich andere gebräuchliche Schutzgruppen anodisch abspalten lassen.

Dazu sollte im zweiten Abschnitt dieser Arbeit, aufbauend auf den im Rahmen der Diplomarbeit[17] erzielten Ergebnissen bei der anodischen Spaltung von C-Benzyl- und 4-Methoxybenzylgruppen, die elektrochemische Spaltung dieser Gruppen auch bei N-Benzyl- und 4-Methoxybenzylaminosäuren bzw. bei Peptidderivaten untersucht werden.

Diese Möglichkeit könnte entscheidende Vorteile bringen, da die chemische Spaltung von N-Benzylschutzgruppen nur unter schwierigen Bedingungen gelingt und meistens mit Nebenreaktionen behaftet ist, die den Einsatz dieser Schutzgruppen in der Peptidchemie nur auf Sonderfälle beschränkt haben[18]. Elektrochemisch wurden Benzylschutzgruppen bisher hauptsächlich

reduktiv, etwa am Beispiel der S-Benzylcysteinderivate[19], abgespalten. Der Versuch, N- und O-benzylgeschützte Derivate reduktiv zu spalten, scheiterte an den stark negativen Reduktionspotentialen[19].

II. SCHUTZGRUPPEN FÜR ALKOHOLE

1. Anodische Oxidation der Phenole 1a und 1b in Gegenwart von Alkoholen

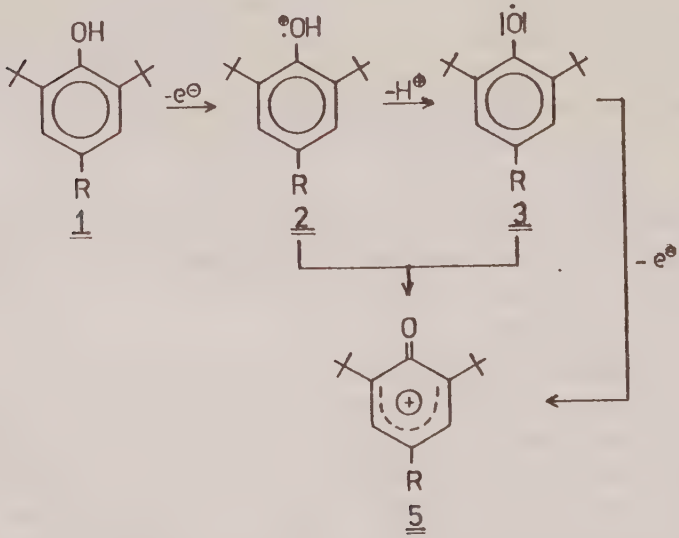
1.1. Cyclische Voltammetrie

Das Voltammogramm des Phenols 1a in Acetonitril zwischen -500 mV und +1500 mV zeigt bei einer Spannungsgeschwindigkeit von 500 mV/s nur einen Oxidationspeak (O_{aI}) bei +1130 mV (vs Ag/0.01 M $Ag^{\oplus}$) sowie einen breiten Reduktionspeak bei -250 mV (Abb. 1.1). Wird das Voltammogramm des Phenols 1a in Gegenwart einer starken Base [$(Bu)_4$ NOH] aufgenommen, so treten im anodischen Bereich zusätzlich zwei Oxidationspeaks (O_{aII}, O_{aIII}) bei -600 mV und +750 mV und im kathodischen Bereich ein Reduktionspeak (R_{aII}) bei -700 mV (Abb. 2.2) auf.

Das Phenol 1b ergab im Prinzip dieselben Voltammogramme (Abb. 2.1 und 2.2). Dies war zu erwarten, denn die Phenyl- und tert.-Butylgruppe wirken ähnlich auf das π-System des aromatischen Rings.

Der im neutralen Medium beobachtete Oxidationspeak bei +1130 mV (Phenol 1a) und +1000 mV (Phenol 1b) wurde schon in früheren Arbeiten der Oxidation des Phenols 1 zugeordnet[13]. Dabei wurde angenommen, daß das Phenol im Sinne eines ECE-Mechanismus in einem irreversiblen Schritt zum Radikalkation 2 oxidiert wird. Darauf folgt eine schnelle Deprotonierung zum Radikal 3, die bei dieser Spannungsgeschwindigkeit noch stattfinden kann. Das Radikal 3 wird dann unter diesen Bedingungen weiter zum Kation 5 oxidiert. Diese Annahme stützt sich vor allem auf die Tatsache, daß eine Bestimmung der Elektronenzahl n an der rotierenden Platinelektrode[8] den Übergang von zwei Elektronen ergab. Neuere Untersuchungen von B. Speiser und A. Rieker[20,21] zeigten am Beispiel der Oxidation des 2,6-Di-tert.-butyl-

4-(4-dimethylamino-phenyl)-phenols, daß hier gerade der ECE-Mechanismus ausgeschlossen werden kann. Es konnte aufgrund der Ergebnisse der cyclischen Voltammetrie mit und ohne 2,6-Lutidin und der Produktverteilung bewiesen werden, daß dieses sterisch gehinderte Phenol zunächst in einem Ein-Elektronenübergang zum Kationradikal oxidiert wird. Darauf folgt eine schnelle Deprotonierung zum Radikal. Das Kationradikal und das Radikal können in einer homogenen Redoxreaktion das Ausgangsphenol und das Phenoxeniumkation bilden. Da es sich bei den Phenolen 1a und 1b im Prinzip um ähnliche Phenole handelt, muß dieser Mechanismus auch hier grundsätzlich diskutiert werden.



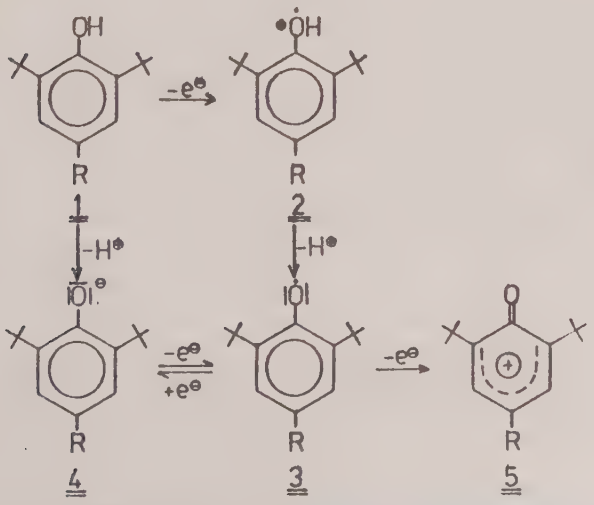
Im Fall des Phenols 1a erscheint im cyclischen Voltammogramm nach mehreren Durchgängen ein Oxidationspeak bei +750 mV, dessen Peakhöhe mit der Zeit größer wird. Dieser Oxidationspeak könnte der Oxidation des intermediär gebildeten Radikals 3a zum Phenoxeniumkation 5a entsprechen (Vergleichsvoltammogramme[14] des Radikals 3a zeigten ein ähnliches Bild).

Dies würde die Annahme zulassen, daß zumindest im Fall des

Phenols 1a der ECE-Mechanismus nicht ganz auszuschließen ist.

Im Falle des Phenols 1b erhält man auch nach mehreren Cyclen keinen Oxidationspeak, der dem Übergang Radikal 3b → Phenoxeniumkation 5b zuzuordnen wäre. Ob hier der ECE-Mechanismus ganz auszuschließen ist, läßt sich nicht beantworten. Es bleibt umfangreicheren Untersuchungen wie im Fall des 2,6-Di-tert.-butyl-4-(4-dimethylaminophenyl)-phenols vorbehalten, dies zu klären.

In Gegenwart von Basen liegt das Phenol teilweise als Phenolat vor, so daß der erste Oxidationspeak und der Reduktionspeak dem Redoxpaar Phenolatanion/Phenoxyradikal zugeordnet werden können (Abb. 1.2 und 2.2). Untersuchungen von D. Evans et al.,[14] ausgehend von Phenolatanion 4a, zeigten, daß diese beiden Peaks tatsächlich von der Oxidation des Phenolanions 4a zu Radikal 3a bzw. von der Reduktion des Radikals zum Phenolatanion herrühren. Coulometrische Untersuchungen ergaben ebenfalls, daß es sich um einen reversiblen Ein-Elektronenübergang handelt.



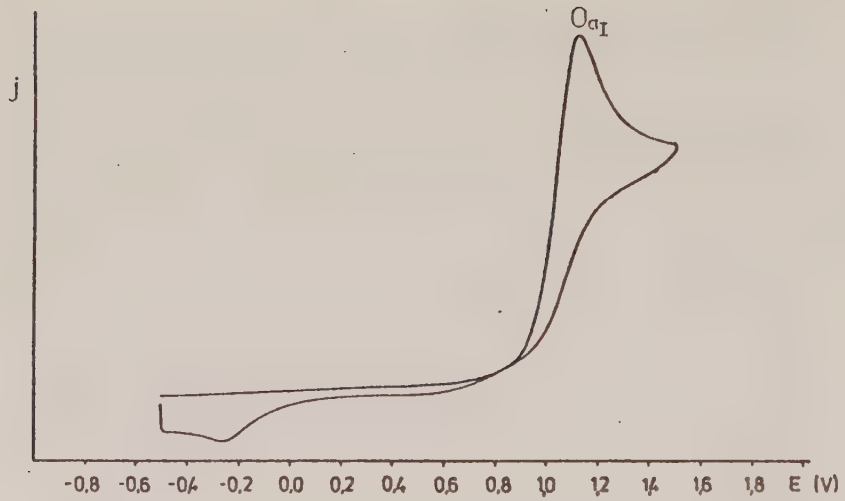


Abb. 1.1 zeigt das cyclische Voltammogramm des Phenols 1a ($2 \cdot 10^{-3}$ M) in Acetonitril, v_s = 500 mV/s zwischen -500 mV und +1500 mV

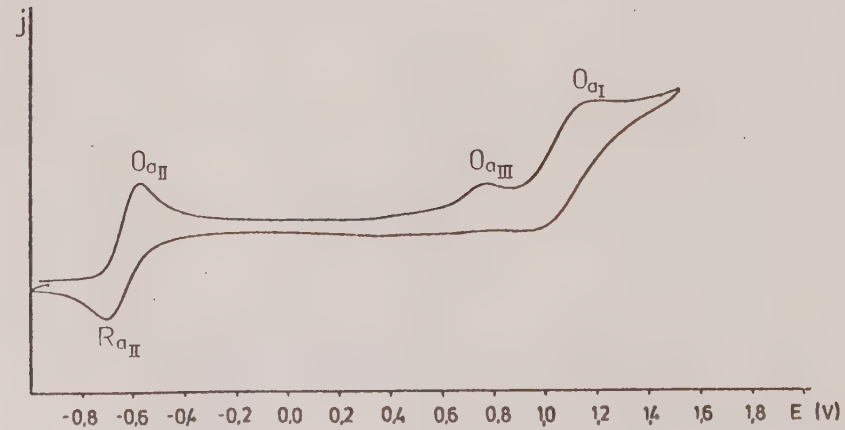


Abb. 1.2 zeigt das cyclische Voltammogramm des Phenols 1a ($2 \cdot 10^{-3}$ M) in Acetonitril mit 10^{-2} M $(Bu)_4NOH$, v_s = 200 mV/s zwischen -1000 mV und +1500 mV

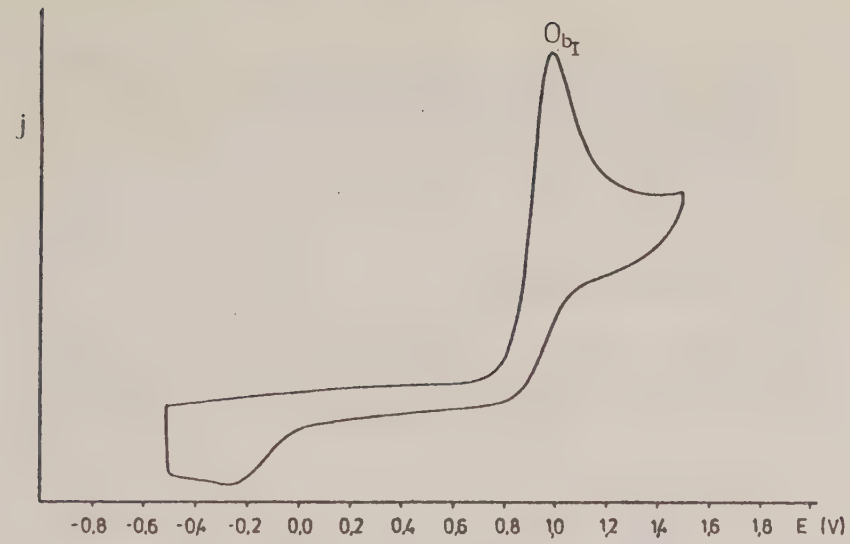


Abb. 2.1 zeigt das cyclische Voltammogramm des Phenols 1b ($2 \cdot 10^{-3}$ M) in Acetonitril, v_s = 500 mV/s zwischen -500 mV und +1500 mV

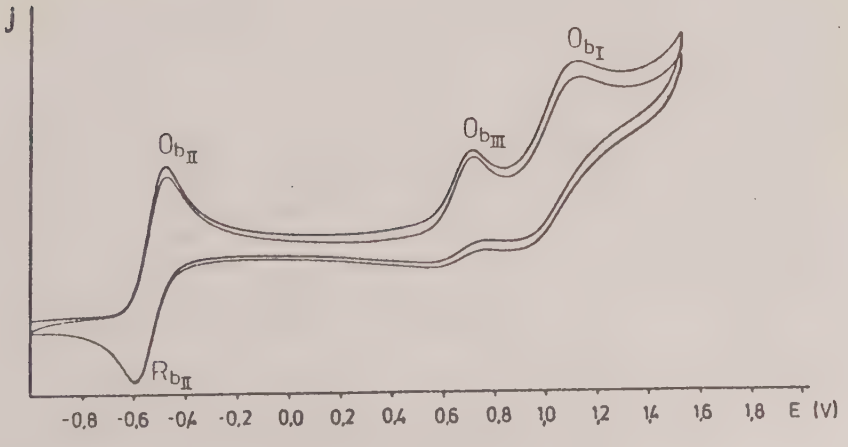
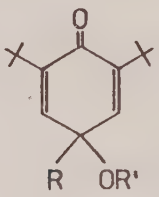


Abb. 2.2 zeigt das cyclische Voltammogramm des Phenols 1b ($2 \cdot 10^{-3}$ M) in Acetonitril mit 10^{-2} M $(Bu)_4NOH$ v_s = 200 mV/s zwischen -1000 mV und +1500 mV

Der Übergang Radikal → Phenoxeniumkation kann bei beiden Phenolen beobachtet werden und liegt bei +750 mV bzw. +700 mV (Abb. 1.2 und 2.2).

1.2. Präparative Elektrolyse

Die anodische Oxidation der Phenole 1a und 1b in Acetonitril in Gegenwart von Methanol, Ethanol, n-Butanol, Isopropanol und tert. Butanol führt zur Bildung der Chinolether 6 - 10



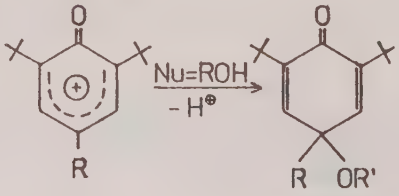
6 - 10 R = $-C(CH_3)_3$, $-C_6H_5$

Hierbei stammt OR' von dem jeweiligen Nucleophil.

Bei allen Elektrolysen tritt sofort nach dem Anlegen des Oxidationspotentials (1,0 - 1,2 V) eine intensive Farbe auf (blau im Fall des Phenols 1a und rot beim Phenol 1b), die mit der Zeit verschwindet.

Es zeigte sich außerdem, daß eine bessere Selektivität und damit höhere Ausbeute erzielt werden kann, wenn man das System durch Zusatz von zwei Äquivalenten einer Base (2,6-Lutidin) puffert.

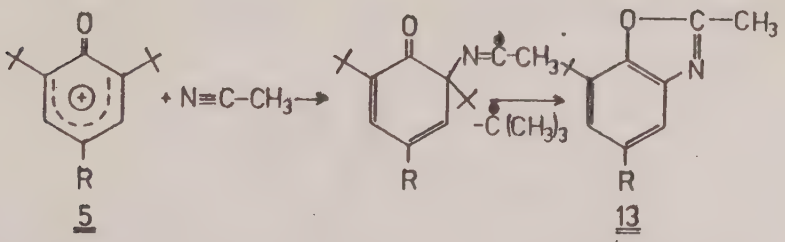
Die Bildung der Chinolether 6 - 10 kann als Addition der Nucleophile an das elektrochemisch erzeugte Phenoxenium-kation 5 gedeutet werden.



5 6 - 10 R = $-C(CH_3)_3$, $-C_6H_5$

Der Vergleich der isolierten Mengen an Chinolether zeigt eine deutliche Abnahme der Ausbeute von Methanol zu tert.-Butanol. So bildet sich in Gegenwart von Methanol und Ethanol der entsprechende Chinolether in fast quantitativer Ausbeute. Führt man die Elektrolyse dagegen in Gegenwart von Isopropanol oder tert.-Butanol durch, so stellt man fest, daß die Oxidation nicht mehr vollständig abläuft und daß zunehmend Nebenprodukte auftreten.

Diese Abnahme der Ausbeute kann nur durch die verstärkte sterische Hinderung im Falle des Isopropyl- bzw. tert.-Butylrestes erklärt werden. Die gesteigerte nucleophile Kraft durch die zusätzlichen Methylgruppen kommt hier nicht zur Wirkung, so daß das Phenoxeniumkation 5 leichter mit Restwasser oder Acetonitril zum Chinol oder Benzoxazol 13 reagiert.



5 13

Vermutlich wird hierbei synchron ein tert.-Butylkation abgestoßen und der Ring geschlossen. Dieser Reaktionstyp ist beim Tri-tert.-butylphenol 1a schon bekannt. So hatte Suttie[7] 1a in Acetonitril ohne Nucleophil elektrolysiert und ein Benzisoxazol erhalten, dessen richtige Struktur als 13a (R= tert.-Butyl) allerdings erst von A. Rieker[22] aufgeklärt wurde.

Führt man die Elektrolyse in Gegenwart von n-Butanol durch, das eine wesentlich geringere sterische Hinderung besitzt, so erhält man das p-Additionsprodukt in 62 %-Ausbeute.

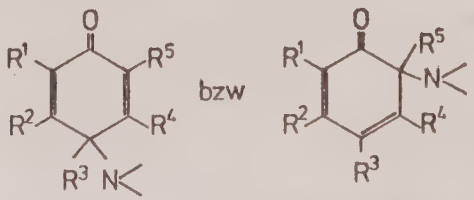
III. SCHUTZGRUPPEN FÜR AMINOSÄUREDERIVATE

A. Elektrochemische Einführung von Schutzgruppen

1. Anodische Oxidation der Phenole 1a und 1b in Gegenwart von Aminosäuren, Aminosäurenitrilen und Aminosäureestern

1.1. Allgemeines

Das Ziel der elektrochemischen Oxidation von Phenolen in Gegenwart von substituierten Aminen ist die Herstellung von Chinolaminen, wobei an Stickstoff verschiedene Substituenten sitzen können. Bei Verwendung von Aminosäurederivaten sollten so N-terminal geschützte Aminosäure-Abkömmlinge entstehen. Chinolamine sind in der Literatur schon lange bekannt und können sowohl para- als auch ortho-Struktur aufweisen.

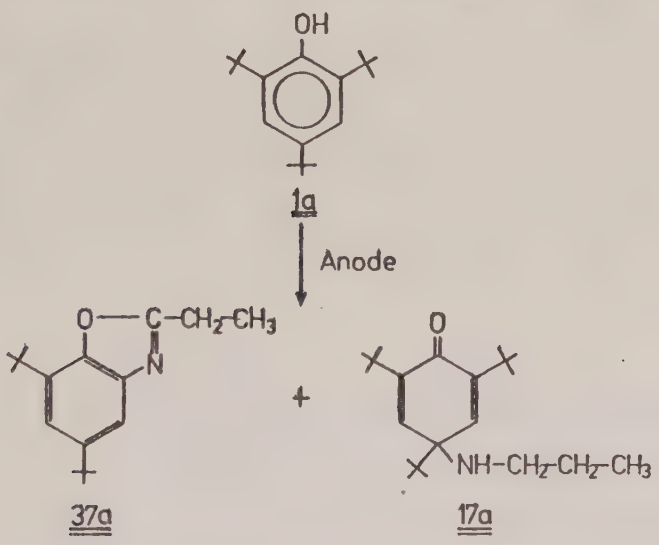


para ortho

Eine umfassende Literaturübersicht über die Darstellungsmethoden dieser Chinolamine findet sich bei V. Weißkopf und H. Perst[23] und bei A. Rieker[26]. Der am häufigsten beschrittene Weg zur Synthese der Chinolamine ist der Austausch des Halogens in Chinolhalogeniden gegen die Aminogruppe. Auch die Oxidation von Phenolen mit Bleitetraacetat in Gegenwart von Aminen führte zu den gewünschten Chinolaminen. Dabei erhielt man meistens ein Gemisch aus den para- und ortho-Addukten.

Dagegen sind elektrochemische Oxidationen von Phenolen in Anwesenheit von Aminen oder ihren Derivaten nicht bekannt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte nun gezeigt werden, daß auch die anodische Oxidation des Phenols 1a in Anwesenheit von n-Propylamin zum Gemisch aus dem p-Chinolamin 17a und dem Folgeprodukt 37a des o-Chinolamins führt.



Die Bildung des Benzoxazols 37a dürfte nämlich über das ortho-Chinolamin, Abspaltung der tert.-Butylgruppe und zweifache Oxidation (siehe Kap. III 3.1.) entstanden sein.

1.2. Anodische Oxidation in Gegenwart von Aminosäuren

Wie aus der Oxidation in Anwesenheit von Alkoholen hervorgeht, hängt die Bildung des Additionsproduktes in erster Linie von der nucleophilen Kraft und der räumlichen Ausdehnung der Reagenzien ab.

Da zunächst nicht bekannt war, wie sich Aminosäuren gegenüber dem elektrochemisch erzeugten Phenoxenium-Kation 5 verhalten würden, wurden die ersten Versuche mit freien Aminosäuren durchgeführt. Die Elektrolyse erfolgte in einem Gemisch CH_3CN/H_2O (1:1), um eine vollständige Lösung der Aminosäure zu erreichen. Die Untersuchung der Reaktionsprodukte mittels Dünnschichtchromatographie ergab, daß ausschließlich das Wasser an das Phenoxeniumkation addiert wurde und als Hauptprodukt das Chinol 11a entstanden ist.

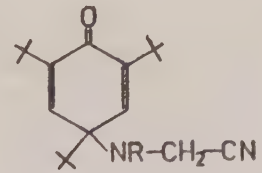
Dieses Ergebnis ist folgendermaßen zu verstehen:
Die gelöste Aminosäure liegt in dem wässrigen Elektrolytsystem als Zwitterion vor: $H_3\overset{\oplus}{N}-CR^1R^2-COO^{\ominus}$. Ein nucleophiler Angriff an das Phenoxeniumkation 5a kann nur durch das Carboxylatende erfolgen. Dies ist allerdings so schwach nucleophil, daß das Wasser bevorzugt addiert wurde. Die herabgesetzte Nucleophilie ist wahrscheinlich auf den -I-Effekt der Ammoniumgruppe zurückzuführen.

Aufgrund dieses Ergebnisses wurde ein zweiter Versuch unternommen, in dem durch Zugabe von molaren Mengen Natriumhydroxid die Aminosäure als Anion vorliegen sollte:
$H_3\overset{\oplus}{N}-CR^1R^2-COO^{\ominus}\ Na^{\oplus}$.
In dieser Form hat die Aminosäure ein zweites Angriffszentrum und zwar an der Aminogruppe. Auch der induktive Effekt der Ammoniumgruppe sollte nicht mehr zur Wirkung kommen. Dieser Versuch ergab allerdings, daß nach wie vor das Chinol 11a das bevorzugte Additionsprodukt ist. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde davon Abstand genommen, bei weiteren Untersuchungen die Aminosäure in freier Form einzusetzen. Andererseits bieten sich die Aminosäurenitrile und die Aminosäureester an, wenn man zu N-geschützten Aminosäuren kommen will.

1.3. Anodische Oxidation in Gegenwart von Aminosäurenitrilen

Die Aminosäurenitrile, als Vorstufen der Aminosäure, lassen sich leicht durch Hydrolyse der Nitrilgruppe in die Aminosäuren überführen. So sollten die zu erwartenden geschützten Aminonitrile auch in die geschützten Aminosäuren überführbar sein.

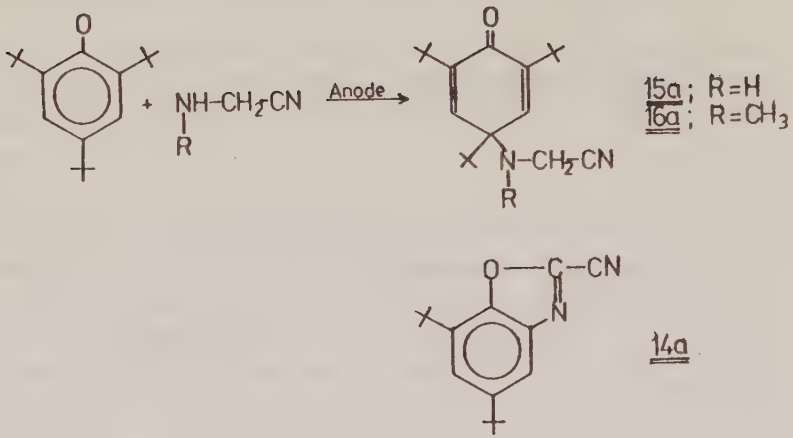
Es wurden zunächst die Aminoacetonitrile durch Neutralisation aus den Hydrochloriden freigesetzt und anschließend sofort mit dem entsprechenden Phenol elektrolysiert. Ausgehend von Aminoacetonitril und N-Methylaminoacetonitril konnten die gewünschten Additionsprodukte 15a - 16a erhalten werden.



R = H ; 15a
R = CH_3 ; 16a

Die Elektrolyse an Pt-Elektroden war anfänglich ohne Erfolg, da bereits nach kurzer Zeit eine starke Bedeckung der Arbeitselektrode festzustellen war. Beim Übergang zu einer Kohleelektrode konnten die Bedeckungserscheinungen zum größten Teil unterdrückt werden. Im Fall des N-Methylacetonitrils war die Ausbeute jedoch sehr gering (15-20 %) und die Umsetzung des Ausgangsphenols 1a unvollständig.

Dies könnte zusätzlich an der sterischen Hinderung liegen, da die angreifende Aminogruppe ein sekundäres Stickstoffatom enthält. Im Fall des Aminoacetonitrils war die Ausbeute doppelt so groß (39 %). Zusätzlich sind noch 10 % des Benzoxazols 14a entstanden.



Die niedrigen Ausbeuten an N-[1,3,5-Tri-tert.-butyl-6-oxo-cyclohexadien-(1,4)-yl-3]-aminoacetonitrilen (BChd-NR-CH_2-CN) dürfte auf die geringe Beständigkeit der Aminosäurenitrile zurückzuführen sein. Diese sind in freier Form nur kurze Zeit haltbar. Sie färben sich schon nach einigen Stunden dunkelbraun und erstarren zu einer nur in polarem Lösungsmittel löslichen Masse.

Es handelt sich wahrscheinlich um Polymere. Diese Erscheinung konnte auch während der Elektrolyse beobachtet werden. So erhält man nach der säulenchromatographischen Trennung der Reaktionsprodukte als letzte Fraktion ein dickflüssiges Öl, das nach 3 Tagen zu einer dunkelbraunen Masse erstarrt. Versuche, dieses zu identifizieren, waren erfolglos.

Auch die Gegenelektrode war während der Elektrolyse mit einem braunen polymerartigen Film überzogen, der den Stromfluß nahezu verhinderte und daher von Zeit zu Zeit entfernt werden mußte.

Ein weiterer Nachteil war die Bildung des unerwünschten Chinols 11a aus dem Restwasser. Trotz einer mehrmaligen Reinigung des Acetonitrils enthielt die Elektrolytlösung noch 0.05 % Wasser. Bei einem Volumen von 150 ml bedeutet

dies, daß noch 4 mMol Wasser vorhanden sind, die mit dem Aminonitril um das Phenoxeniumkation konkurrieren.

Schlußfolgerung: Um eine bestimmte Menge des Aminonitrils in das geschützte Derivat zu überführen, muß ein Überschuß an Phenol bei einem möglichst geringen Volumen des Elektrolytsystems eingesetzt werden.

Außerdem stellt die Bildung des Chinols 11a in der Gesamtbilanz der Reaktion keinen Verlust des Ausgangsphenols dar, denn das Chinol 11a kann nahezu quantitativ wieder zum Phenol reduziert und für weitere Umsetzungen verwendet werden.

1.4. Anodische Oxidation der Phenole 1a und 1b in Gegenwart von Aminosäureestern

Eine weitere Möglichkeit, Aminosäuren als Nucleophile einzusetzen, ist durch die Verwendung von Aminosäureestern gegeben. Diese sind nur als Hydrochloride über längere Zeit haltbar, deshalb wurden sie anfänglich direkt in Gegenwart von Basen (4-Methylmorpholin) elektrolysiert.

Hierbei sollte aus dem Hydrochlorid der freie Aminosäureester entstehen und direkt mit dem elektrochemisch erzeugten Phenoxenium-Kation reagieren. Dieser Versuch führte nicht zum Ziel, vielmehr ist, im Falle des Glycinmethylesters, der 3-Methoxychinolether 6a entstanden (siehe unten).

Daraufhin wurde versucht, den freien Aminsoäureester durch Neutralisation mit Triethylamin zuerst gesondert herzustellen. Dies ist auch gelungen; es zeigte sich allerdings am Beispiel des Glycinmethylesters, daß dieser Ester sehr unbeständig ist und sich innerhalb einiger Stunden zu einer festen Masse kondensiert.

Elektrolysiert man in Gegenwart des frisch destillierten Glycinmethylesters, so stellt man nach Beendigung des Elektrolyse fest, daß nur der 3-Methoxychinolether in 60 %-Aus-

beute neben wenig Chinol entstanden ist. Von dem gewünschten Additionsprodukt mit Glycinmethylester wurde nichts isoliert.

Die Bildung des 3-Methoxychinolethers 6a kann dadurch erklärt werden, daß aus dem Glycinmethylester durch Verseifung und Selbstkondensation[90] während der Elektrolyse Methanol entstanden ist, das sich bevorzugt an das Phenoxeniumkation 5a addiert.

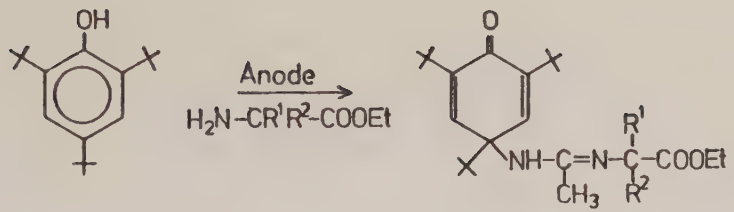
Aufgrund dieses unerwarteten Verlaufs wurde auf die weitere Verwendung der Methylester verzichtet.

Bessere Ergebnisse konnten mit den Aminosäureethylestern erzielt werden.

Die freien Aminosäureethylester sind über längere Zeit in der Kälte haltbar, wobei die Haltbarkeit beim Übergang von der α-Aminoisobuttersäure über Alanin zum Glycin stark abnimmt.

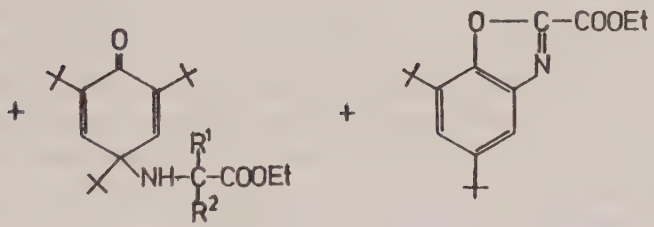
Bei der Elektrolyse des Phenols 1a in Gegenwart dieser drei Ethylester in Acetonitril ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen dem Glycinethylester einerseits und Alaninethylester und α-Aminoisobuttersäureethylester andererseits. Es zeigte sich, daß die Produktbildung von der Struktur des Esters bzw. von den Substituenten am C_α-Atom abhängt.

Man erhält bei der Elektrolyse in Anwesenheit von H-Aib-OEt und H-Ala-OEt zwei Additionsprodukte an der 3-Stellung des Oxocyclohexadiens, wobei die Gesamtausbeute 20a, 22a und 21a, 23a von 75 % auf 60 % zurückgeht, wenn man von H-Aib-OEt zu H-Ala-OEt übergeht.



1a

20a,22a

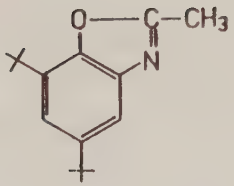


19a,21a,23a

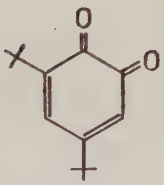
18a

$R^1 = R^2 = H$; 19a
$R^1 = HR^2 = CH_3$; 20a, 21a
$R^1 = R^2 = CH_3$; 22a, 23a

Elektrolysiert man in Gegenwart von H-Gly-OEt, so kann das Additionsprodukt aus Acetonitril, H-Gly-OEt und dem Phenoxenium-Kation 5a nicht erhalten werden. Neben dem Additionsprodukt 19a konnte lediglich das Benzoxazol 18a als Folgeprodukt des ortho-Adduktes mit dem H-Gly-OEt isoliert werden. Entsprechende Benzoxazole sind im Fall des H-Ala-OEt und H-Aib-OEt nicht beobachtet worden. Lediglich die Bildung von kleinen Mengen an 13a und 44a konnte nachgewiesen werden.



13a



44a

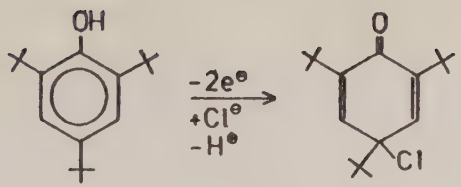
Während dieser Umsetzungen wurde beobachtet, daß bei Zugabe des Esters eine fortlaufende Abnahme der Stromstärke beginnt. Dies ist vermutlich auf die Adsorption der Ester an die Elektroden-Oberflächen zurückzuführen. Dieser Adsorptionseffekt war im Fall des H-Aib-OEt am geringsten. Das Ausgangsphenol konnte ohne Pulsen an der Pt-Elektrode innerhalb kurzer Zeit vollständig umgesetzt werden. Im Fall des H-Ala-OEt ließ sich diese Bedeckung durch Pulsen aufheben, während beim H-Gly-OEt die Verwendung einer Kohleelektrode und längere Elektrolysezeiten notwendig waren.

Der Versuch, die Ausbeuten vor allem im Fall des H-Gly-OEt durch einen größeren Überschuß an Ester zu erhöhen, brachte keine wesentliche Änderung.

Da sich im Fall des H-Ala-OEt und H-Aib-OEt zusätzlich Acetonitril addiert hat, wurde das Elektrolytsystem verändert, um diese zunächst unerwünschten Additionsprodukte auszuschließen. Dabei mußte darauf geachtet werden, daß das Lösungsmittel möglichst wasserfrei ist, um die Bildung des Chinols 11a zu unterdrücken. Hier bietet sich vor allem Dichlormethan an.

Es zeigte sich tatsächlich, daß die Additionsprodukte 20a und 22a ausbleiben. Es bildete sich allerdings ein neues Produkt, das von der Zersetzung des Dichlormethans herrührt. Es handelt sich um das 3-Chlor - 1,3,5-tri-tert.-butyl-cyclohexdienon (1,4).

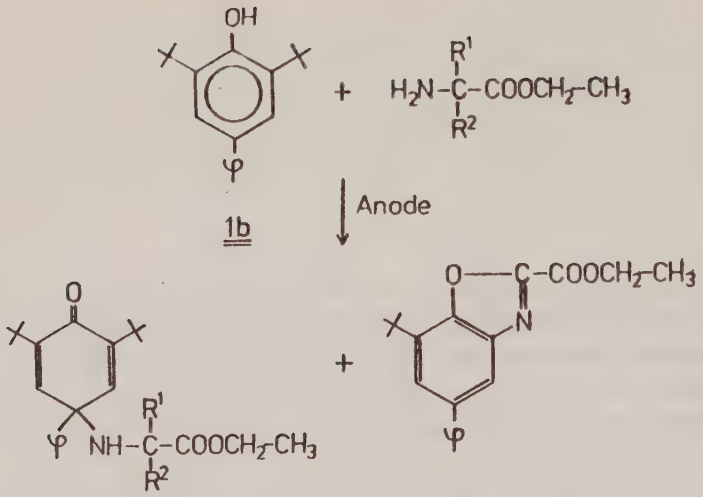
Dieses Additionsprodukt konnte schon von Parker[8] beobachtet werden und kann sogar unter bestimmten Elektrolysebedingungen zum Hauptprodukt werden.



Diese unerwünschte Bildung des 3-Chlorcyclohexadienons konnte durch Veränderung der Elektrolysebedingungen vollständig unterdrückt werden. Dabei erwies sich als vorteilhaft, bei einer möglichst geringen Stromstärke (nicht über 130 mA) zu arbeiten. Dies wird erreicht, indem man anfangs bei +1000 mV (am Fuß der Oxidationsstufe des Phenols 1a) elektrolysiert und im Laufe der Zeit nach Abnahme der Stromstärke das Potential bis +1300 mV erhöht. Die Ausbeute aus den Additionsprodukten 19a, 21a und 23a konnte so leider nicht verbessert werden.

Die Elektrolyse des Phenols 1b in Dichlormethan/$(Et)_4NBF_4$ in Gegenwart von H-Gly-OEt, H-Ala-OEt und H-Aib-OEt zeigte überraschend, daß die Art des Phenols offenbar einen Einfluß auf die Produktverteilung hat. So konnten die Ester in diesem Fall in sehr guten Ausbeuten (90-97 %) an das elektrochemisch erzeugte Phenoxeniumkation addiert werden.

Nur im Fall des H-Gly-OEt konnte das Benzoxazol 18b als Folgeprodukt der ortho-Addition beobachtet werden.



1b

19b,21b,23b

18b

$R^1 = R^2 = H$; 19b
$R^1 = H$ $R^2 = CH_3$; 21b
$R^1 = R^2 = CH_3$; 23b

Obwohl das Elektrolytsystem noch Spuren Wasser enthielt, konnte die Bildung des Nebenproduktes 11b nicht festgestellt werden.

Die gebildeten Additionsprodukte waren nach der Elektrolyse so rein, daß nur eine Trennung von zugesetztem Lutidin durch Filtration über Kieselgel notwendig war.

Im Fall des H-Aib-OEt konnte das Additionsprodukt 23b sogar aus dem Gemisch mit Lutidin durch Umkristallisieren erhalten werden.

Ähnlich gute Ausbeuten konnten mit H-L-Leu-OBzl, trotz der vergleichbar langen Seitenkette am α-C-Atom, erzielt werden. Auch H-L-Pro-OBzl konnte elektrochemisch an das Phenoxeniumkation 5b addiert werden. Die Ausbeute lag in diesem Fall jedoch bei 55 %. Dies ist vor allem auf die sterische Hinderung zurückzuführen, da die angreifende Aminogruppe einen

sekundären Stickstoff besitzt. Die verstärkte Basizität konnte offensichtlich die sterische Hinderung nicht kompensieren.

Der Versuch, basische Aminosäureester, wie H-L-Lys-OEt, zu addieren, konnte wegen starker Bedeckung der Arbeitselektrode nicht durchgeführt werden. Mehrere Versuche durch Änderung des Elektrodenmaterials, Pulsen, Erhöhung des Oxidationspotentials (um Inhibitionserscheinungen zu beseitigen) und Zusatz von anderen Elektrolyten (Acetonitril) brachten keine Verbesserung. Das Ausgangsphenol 1b lag unverändert vor, die Arbeitselektrode war mit einer polymeren Schicht überzogen, die nur mit Methanol aufzulösen war. Auch konnten die üblichen Nebenprodukte (Chinole) nicht beobachtet werden.

Um diese Bedeckungserscheinungen zu beseitigen und eine Addition zu erreichen, bedürfte es eines gesonderten und gezielten Ausprobierens verschiedener Elektrodenmaterialien. Eine zweite Möglichkeit besteht in der Blockierung einer Aminogruppe durch andere gängige Schutzgruppen (Z- oder BOC-Gruppe), da die Bedeckung offensichtlich auf die zweite Aminogruppe zurückzuführen ist.

Aminosäureamide, die auch zwei Aminogruppen tragen, zeigen dieselben Bedeckungserscheinungen und konnten nicht addiert werden.

Tyrosinethylester, der zwei potentielle Additionsstellen besitzt (OH- und NH_2-Gruppe), konnte in dieser Form nicht addiert werden. Es waren wieder starke Bedeckungserscheinungen aufgetreten, die die Oxidation des Phenols 1b behinderten. Dies ist wahrscheinlich auf den Adsorptionseffekt der Hydroxyphenylgruppe an der Anode zurückzuführen.

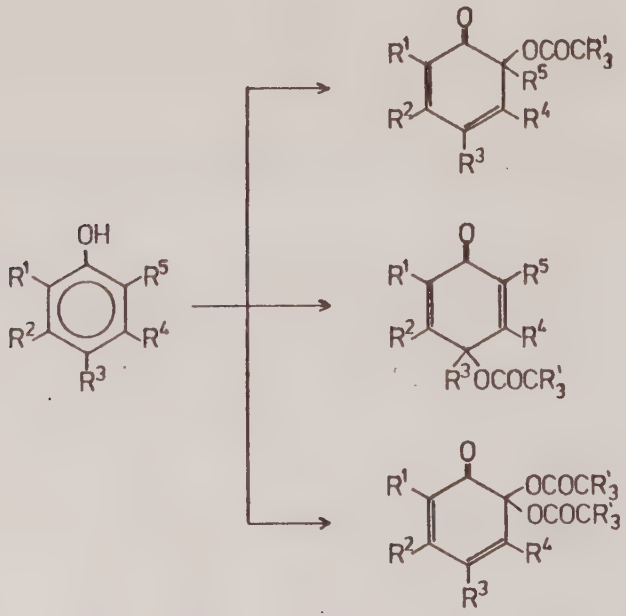
Schützt man die Hydroxylgruppe durch einen Benzylrest, so läßt sich H-L-Tyr-(OBzl)-OEt ohne Schwierigkeiten addieren.

2. Anodische Oxidation der Phenole 1a und 1b in Gegenwart von N-geschützten Aminosäuren

2.1. Allgemeines

Chinolester, wie sie bei der anodischen Oxidation der Phenole 1a und 1b in Gegenwart von Z- oder BOC-Aminosäuren entstehen sollten, sind von Carbonsäuren schon lange bekannt.

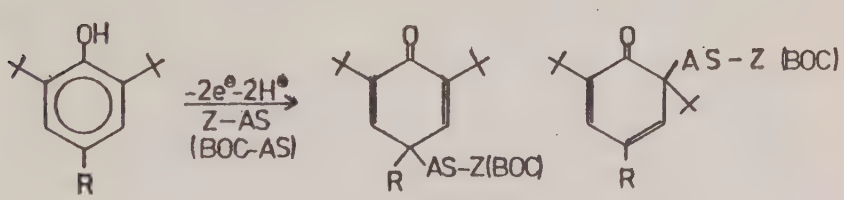
Der am meisten beschrittene Syntheseweg war die chemische Oxidation von substituierten Phenolen in Anwesenheit von Säuren oder Säureanhydriden (Essigsäure, Trifluoressigsäure bzw. ihre Anhydride)[24-29]. Als Oxidationsmittel haben Bleitetraacetat, Thalliumtriacetat und Natriumperjodat Verwendung gefunden. Man erhält in den meisten Fällen Gemische aus para- und ortho-monoacetoxylierten und diacetoxylierten Cyclohexadienonen.



Die Bildungstendenz der drei Cyclohexadienone hängt vom Oxidationsmittel, den Substituenten an ortho- und para-Stellung und dem Lösungsmittel[28] ab.

Elektrochemisch dargestellte Chinolester sind nur am Beispiel des 3-Acetoxy-1,3,5-tri-tert.-butyl-6-oxo-cyclohexadiens (1,4) und des 5-Acetoxy-6-oxo-1,3,5-triphenyl-cyclohexadiens (1,3) bekannt[8,30].

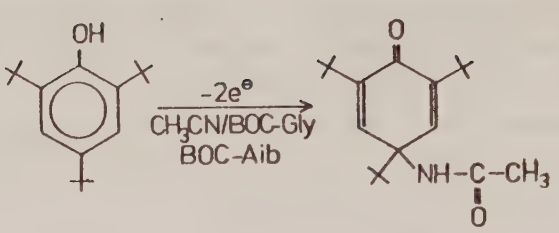
N-geschützte Aminosäuren können als Nucleophile über die Carboxylgruppe analog den Alkoholen das elektrochemisch erzeugte Phenoxeniumkation 5 angreifen. Dies sollte unter Abspaltung eines Protons zu dem N-geschützten Aminosäureoxo-cyclohexadienylester führen:



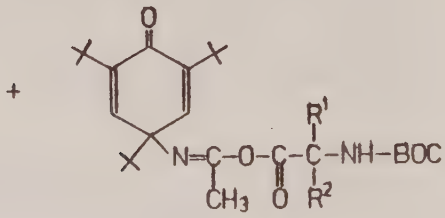
Da die BOC- und Z-Aminosäuren leicht zugänglich und in Acetonitril bzw. Dichlormethan gut löslich sind, wurden nur diese Derivate eingesetzt.

2.2. Anodische Oxidation des Phenols 1a in Gegenwart von BOC- und Z-Aminosäuren

Die Elektrolyse des Phenols 1a in Acetonitril/Natriumperchlorat in Gegenwart von BOC-Gly oder BOC-Aib führt wider Erwarten zu zwei Additionsprodukten. Beim ersten Produkt handelt es sich um das Acetamid 24a, das durch Addition von Acetonitril und Wasser an das elektrochemisch erzeugte Phenoxenium-Kation 5a entstanden sein könnte.



1a 24a



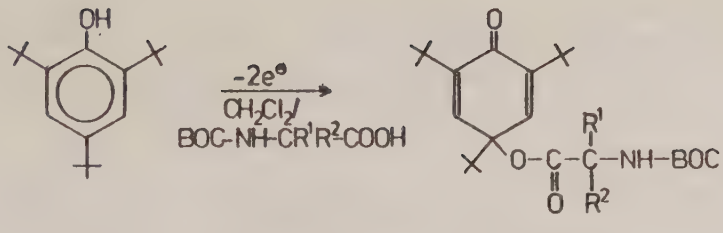
25a,26a

$R^1 = R^2 = H$; 25a
$R^1 = R^2 = CH_3$; 26a

Das zweite Reaktionsprodukt 25a, 26a ist als Additionsprodukt sowohl des Acetonitrils als auch der BOC-Aminosäure an das Phenoxenium-Kation 5a zu verstehen. Der Reaktionsablauf zeigt in beiden Fällen, daß unter diesen Bedingungen das Lösungsmittel eine höhere Nucleophilie besitzt und bevorzugt addiert wird.

Es zeigt sich also erneut, daß Acetonitril wegen seiner potentiellen Nucleophilie für solche Umsetzungen ungeeignet ist (siehe Seite 18).

Führt man die Elektrolyse in Dichlormethan durch, so erhält man die gewünschten Additionsprodukte 27a und 28a in 40-52 %-Ausbeute.



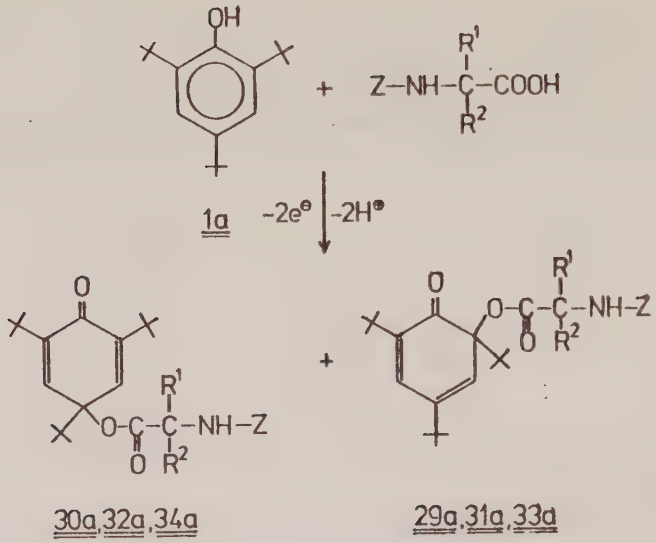
1a 27a,28a

$R^1 = H \quad R^2 = CH_3$; 27a
$R^1 = R^2 = CH_3$; 28a

In diesem Fall entsteht als einziges Nebenprodukt das Chinol 11a.

Versuche, diese mäßige Ausbeute durch Erhöhung der Reaktivität der Carboxylgruppe zu verbessern, schlugen fehl. So führte der Zusatz von Basen (Triethylamin, N-Methylmorpholin) hauptsächlich zur Oxidation der Basen und deren Zersetzung. Auch die Verwendung der N-geschützten Aminosäuresalze brachte keinen Erfolg.

Elektrolysiert man im Gegenwart der Z-Aminosäuren in Dichlormethan, so kann sowohl eine Addition in para- als auch in ortho-Stellung stattfinden. Dabei überwiegen immer die p-Addukte. In der Reihe Z-Gly → Z-Ala → Z-Aib nimmt die Ausbeute an o-Addukten ab und diejenige der p-Addukte zu.



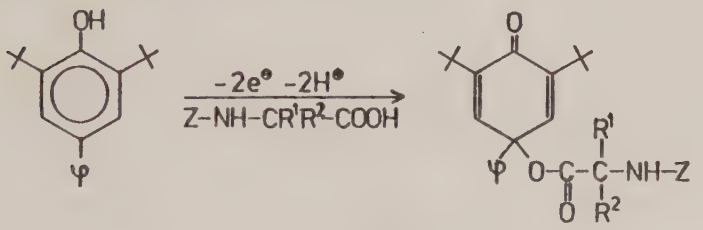
$R^1 = R^2 = H$ 29a, 30a
$R^1 = H \quad R^2 = CH_3$ 31a, 32a
$R^1 = CH_3 \; R^2 = CH_3$ 33a, 34a

2.3. Anodische Oxidation des Phenols 1b in Gegenwart von N-(Z)-Aminosäuren

Bei der Elektrolyse des Phenols 1b in Dichlormethan in Gegenwart von Z-Gly, Z-Ala und Z-Aib konnte mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie während der Elektrolyse beobachtet werden, daß neben sehr wenig Chinol zwei Hauptprodukte entstanden sind. Diese ergaben einen positiven Chlor-Toluidin-Test.

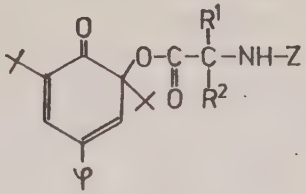
Aufgrund der R_F-Werte und Vergleich mit den entsprechenden Produkten aus dem Phenol 1a handelt es sich um die para- und ortho-Additionsprodukte.

Es zeigte sich wie im Fall des Phenols 1a, daß beim Übergang von Z-Gly zu Z-Aib die Bildung der ortho-Produkte ab- und diejenige der para-Produkte zunimmt.



30b,32b,34b

$R^1 = R^2 = H$; 30b,29b
$R^1 = H$ $R^2 = CH_3$; 32b,31b
$R^1 = R^2 = CH_3$; 34b,33b



29b,31b,33b

Die p-Produkte zeigen schon auf der DC-Platte die Neigung zur Zersetzung, wobei das Chinol 11b gebildet wird. Die Isolierung der p-Addukte im Fall von Z-Ala und Z-Gly konnte durch Säulenchromatographie nicht erreicht werden. Es konnte mehr Chinol 11b erhalten werden, als vor der Trennung durch die analytische Dünnschichtchromatographie ermittelt wurde. Im Fall des Z-Aib war das p-Addukt 34b das einzige Hauptprodukt. So konnte auf eine Säulentrennung verzichtet werden, da das p-Addukt 34b direkt aus dem Reaktionsgemisch durch Umkristallisation erhalten werden konnte. Wird das Reaktionsgemisch der Elektrolyse von 1b in Gegenwart von Z-Gly nicht einer Säulentrennung unterworfen, sondern von 2,6-Lutidin durch Einengen befreit, so kristallisiert nach einigen Tagen aus Benzol/Petrolether ein kristallines Produkt, das als p-Chinolacetat 30b identifiziert werden konnte.

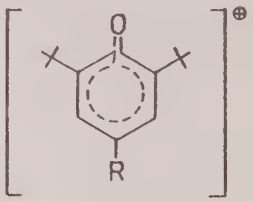
Überraschend ist das Ergebnis, daß im Fall von Z-Gly und Z-Ala das o-Addukt das Hauptprodukt ist, während bei Z-Aib das p-Addukt überwiegt.

3. Mechanismus und Diskussion der Ergebnisse der elektrochemischen Einführung von Schutzgruppen

Für die anodische Oxidation der Phenole 1 in Gegenwart von Aminosäurenitrilen, Aminosäureestern und N-geschützten Aminosäuren dürfte der gleiche Mechanismus gelten wie im Fall der anodischen Oxidation in Gegenwart von Alkoholen. Die unterschiedliche Produktverteilung dürfte auf Lösungsmitteleffekte sowie auf sterische und elektronische Einflüsse der Substituenten zurückzuführen sein. Dies muß im Einzelnen diskutiert werden.

3.1. Oxidation in Gegenwart von Aminosäureestern und Aminosäurenitrilen

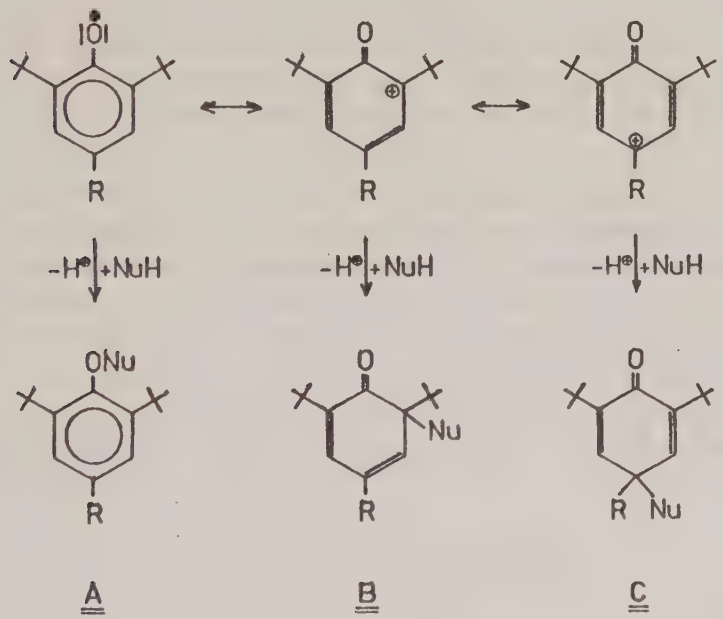
Wie im Fall der anodischen Oxidation in Gegenwart von Alkoholen dürfte das elektrochemisch erzeugte Phenoxenium-Kation 5 die reaktive Spezies darstellen:



5

Alle Umsetzungen im Verlauf einer Elektrolyse können als nucleophile Additionen an dieses Kation formuliert werden.

Prinzipiell sind Additionen am O-Atom, am C-2- oder am C-4-Atom möglich:



A B C

Die Reaktion zu A ist zwar prinzipiell möglich, jedoch sind derartige Additionsprodukte bei der elektrochemischen Oxidation von Phenolen nicht beobachtet worden.

Additionen am C-2- oder C-4-Atom hängen zum größten Teil von den Substituenten in 4-Stellung ab. So erhält man im Fall R = Mesityl oder Anisyl ausschließlich ortho-Additionsprodukte bzw. ihre Folgeprodukte[31].

Auch die anodische Oxidation von Phenolen mit Substituenten in 4-Stellung, die einen starken + I-Effekt besitzen, führt bevorzugt zur Bildung von Folgeprodukten der ortho-Addition[32]

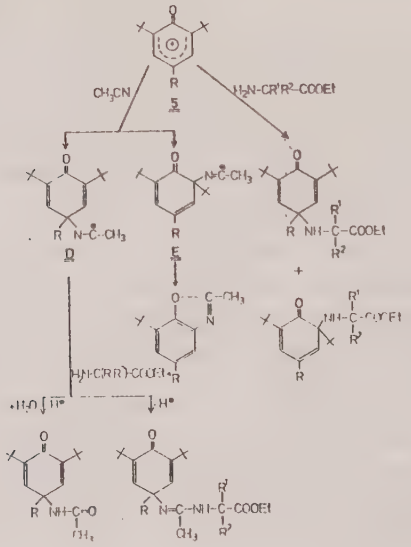
4-Phenyl und 4-tert.-Butyl-substituierte 2,6-Di-tert.- butyl-

phenole bilden bei der anodischen Oxidation in Gegenwart von Alkoholen ausschließlich Chinolether der para-Reihe[16].

Im Fall der Aminosäureester und Aminonitrile sind sowohl ortho-Addukte als auch para-Addukte beobachtet worden. Dabei scheint die Bildung der para-Produkte gegenüber derjenigen der ortho-Produkte die bevorzugte Additionsrichtung zu sein. Auch sind bisher ungewöhnliche und für unwahrscheinlich gehaltene Einschiebungen des Elektrolyten (Acetonitril) in die para-Stellung festgestellt worden.

Eine Deutung dieses Phänomens kann nur versucht werden. Da die Aminogruppe der Aminosäurederivate eine mäßige Nucleophilie besitzt (Erniedrigung der Nucleophilie durch den -I-Effekt der COOR- oder CN-Gruppe am C_α-Atom), stehen diese nucleophilen Reagenzien in Konkurrenz mit dem Elektrolyten, falls z.B. Acetonitril als Elektrolyt verwendet wird.

Das Phenoxenium-Kation 5 kann in einem ersten Schritt sowohl das Acetonitril als auch die nucleophilen Reagenzien addieren:



Dabei sind sowohl para- als auch ortho-Additionen möglich. Welches der beiden Addukte bevorzugt wird, hängt maßgeblich von den elektronischen und sterischen Effekten ab, die auf die C-2- und C-4-Atome wirken.

Die Bildung des Kations E wurde schon mehrfach formuliert, und Folgeprodukte (Benzoxazole) konnten isoliert werden[7].

Dagegen wurde das Kation D bisher für unwahrscheinlich gehalten, da eine Stabilisierung durch Bildung von Benzoxazolen bzw. Rearomatisierung nicht möglich ist und Folgeprodukte bisher nicht beobachtet wurden.

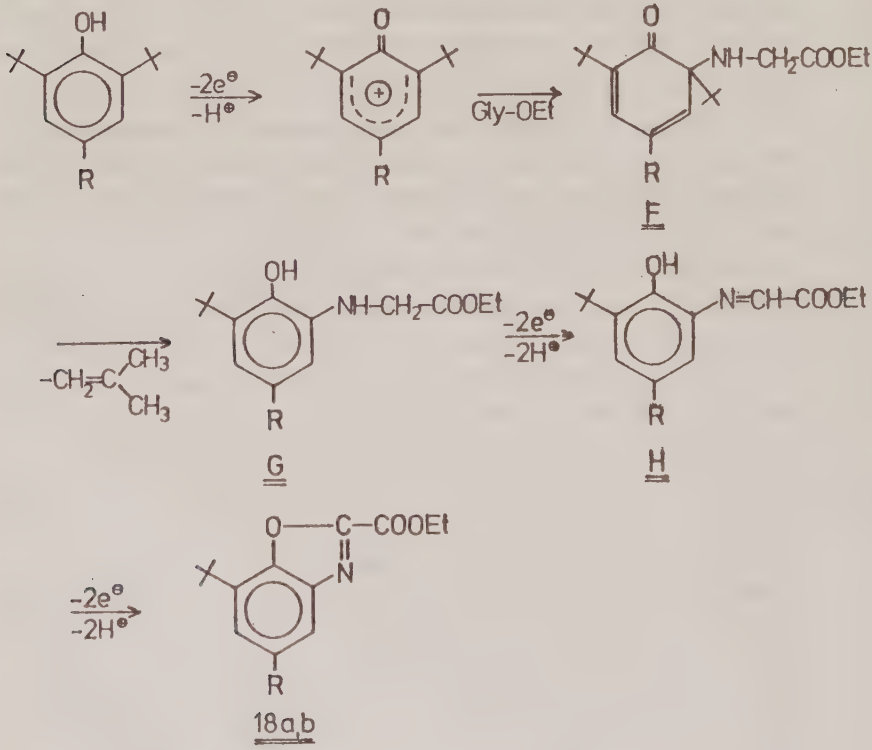
Die Reaktion eines elektrochemisch erzeugten Zwischenproduktes mit Acetonitril ist vor allem von der Oxidation aromatischer Kohlenwasserstoffe und tert.-Alkohole zu den entsprechenden Acetamiden bekannt[91,54,92].

Einen weiteren Beweis für die Herkunft des Acetamides 24a gab die Elektrolyse des Phenols 1a in Acetonitril (enthält Restwasser) in Abwesenheit von Nucleophilen. Es konnte tatsächlich neben dem Chinol 11a und dem Benzoxazol das Acetamid 24a isoliert werden.

Im Fall von H-Gly-OEt konnten keine Additionsprodukte mit Acetonitril isoliert werden. Dies ist zunächst überraschend, denn ein Unterschied in der Nucleophilie zwischen den drei Aminosäureestern ist nicht vorgegeben. Auch sterische Einflüsse durch die Substituenten am C_α-Atom des Esters dürften hier kaum eine Rolle spielen. Es bleibt nur die Vermutung, daß die Additionsprodukte mit Acetonitril in diesem Fall nicht isoliert wurden, da sie mit dem beobachteten Polymer in der chromatographischen Trennung zusammenfallen. Additionsprodukte aus dem Kation E und den Aminosäureestern wurden nicht beobachtet. Hier scheint die kationische Spaltung der tert.-Butylgruppe in der ortho-Stellung mit gleichzeitigem Ringschluß unter Bildung des Benzoxazols 13a die weitaus bevorzugte Reaktion zu sein.

ortho-Addition der Ester konnte nur im Fall des H-Gly-OEt beobachtet werden. Dabei entsteht das Folgeprodukt 18a.

Ein derartiger Reaktionsablauf war bisher nur vom Acetonitril bekannt. Er kann wie folgt gedeutet werden:
Das ortho-Chinolamin F spaltet die tert.-Butylgruppe in der üblichen Weise kationisch ab. Es bildet sich ein ortho-Aminophenol G, das noch leichter oxidierbar ist als das Ausgangsphenol und unter den Elektrolysebedingungen wie ein sekundäres Amin das Azomethin H bilden kann.

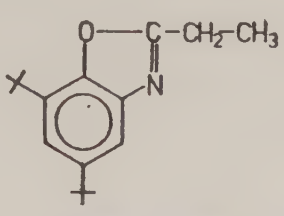


Der Übergang H nach 18 stellt eine intramolekulare Phenol-Addition an ein Azomethin unter oxidativen Bedingungen dar und entspricht dem Verlauf der allgemeinen Benzoxazol-Synthese[34,35].

Daß das Benzoxazol 18 aus dem o-Aminophenol G durch Oxidation entstanden sein dürfte, konnte durch die chemische Oxi-

dation des 2,4-Di-tert.-butyl-6-n-propylaminophenols bestätigt werden.

Es zeigte sich bei der Darstellung des o-Aminophenols aus dem Brenzcatechin und n-Propylamin nach K. Ley[93] nach 8 h Rühren im offenen Kolben, daß das Reaktionsgemisch aus o-Aminophenol und Benzoxazol (2:1) bestand.

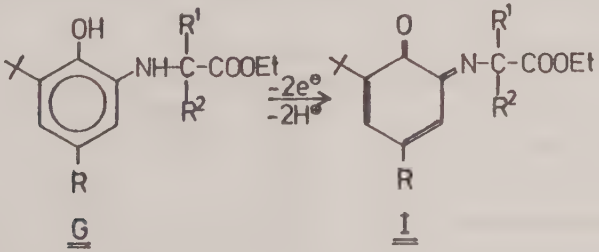


37a

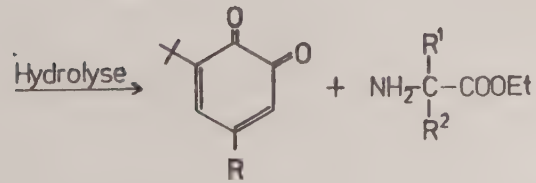
Wird Sauerstoff weitere 4 h in die Lösung eingeleitet, so verschiebt sich das Verhältnis zu Gunsten des Benzoxazols 37a (1:1).

Sind am C_α-Atom der Aminosäureester nicht zwei Wasserstoffatome vorhanden, so kann ein derartiger Reaktionsweg nicht beschritten werden. Es müßten sich sonst eine oder zwei Methylgruppen abspalten, was recht unwahrscheinlich erscheint.

Ein alternativer Reaktionsablauf wäre die Bildung des o-Chinonimins aus dem o-Aminophenol 6.



6 1

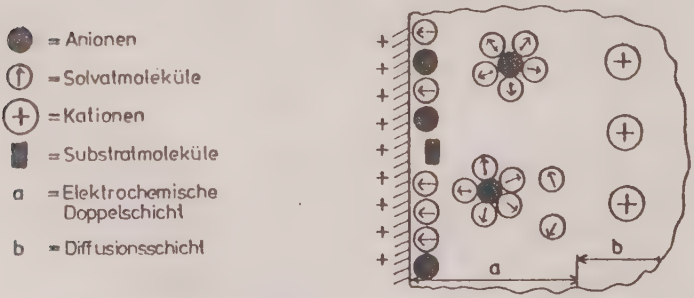


44

Dies scheint tatsächlich bei der Elektrolyse in Gegenwart von Ala-OEt und Aib-OEt abgelaufen zu sein. Denn als einzige ortho-Addukte sind das Benzoxazol 13 und o-Benzochinon 44 in geringen Mengen gebildet worden.

Daß bei der Elektrolyse des Phenols 1b in Gegenwart der Aminosäureester im Gegensatz zum Phenol 1a die direkte Addition der Ester bevorzugt und die N-(Oxocyclohexadienyl)-aminosäureester in hoher Ausbeute isoliert wurden, war zunächst überraschend. Denn bisher konnte kein Unterschied in der Produktverteilung zwischen den beiden Phenolen festgestellt werden (siehe Kapitel II). Die geringere sterische Hinderung der Phenylgruppe dürfte kaum eine Verdoppelung der Ausbeute an Additionsprodukten bewirkt haben. Sonst hätte man eine derartige Veränderung bei der Elektrolyse in Gegenwart von tert.-Butanol feststellen müssen. Es bleiben nur die mesomeren und induktiven Effekte übrig, die diese Verbesserung bewirkt haben könnten. Es ist durchaus denkbar, daß das Phenoxenium-Kation 5b durch den +M-Effekt der Phenylgruppe stabilisiert wird. Dadurch ist das Kation 5b weniger reaktiv, langlebiger und kann nach seiner Bildung an der Elektrodenoberfläche aus der elektrochemischen Doppelschicht ohne wesentliche Reaktion herausdiffundieren.

Eine anschauliche, vereinfachte Darstellung der anodischen Doppelschicht sollte diese mögliche Ursache erklären.



An der Elektrodenoberfläche haften in erster Linie Lösungsmittelmoleküle, nicht solvatisierte Anionen des Leitsalzes und Moleküle des Phenols. Darauf folgt eine Schicht von solvatisierten Anionen des Leitsalzes. In diesem Fall sind es die $BF_4^{\ominus}$-Ionen, die eine starke Tendenz zur Bindung von Restwasser besitzen[36]. Damit wird eine starke Konzentration des Wassers in der Doppelschicht bewirkt. In der darauffolgenden Diffusionsschicht, die sehr dem Inneren der Lösung ähnelt, befinden sich die Kationen. Wird das Substrat (Phenol) zum Phenoxenium-Kation 5 oxidiert, so kann im Fall des reaktiveren Kation 5a eine Addition schon in der Doppelschicht erfolgen.

Da die Konzentration an solvatisierenden Wassermolekülen stärker ist, findet hauptsächlich eine Addition des Wassers statt. Somit ist die Addition der Aminosäurederivate, die sich hauptsächlich in dem Inneren der Lösung befinden, benachteiligt. Ist das Phenoxenium-Kation 5b die aktive Spezies, so müßte es wegen der geringeren Reaktivität, ohne wesentliche Addition des Wassers, aus der Doppelschicht herausdiffundieren. Erst in der Lösung kann die Addition der Nucleophile erfolgen. Da die Aminogruppe basischer als Wasser ist und der Aminosäureester im Überschuß vorliegt, erfolgt ausschließlich die Addition der Ester.

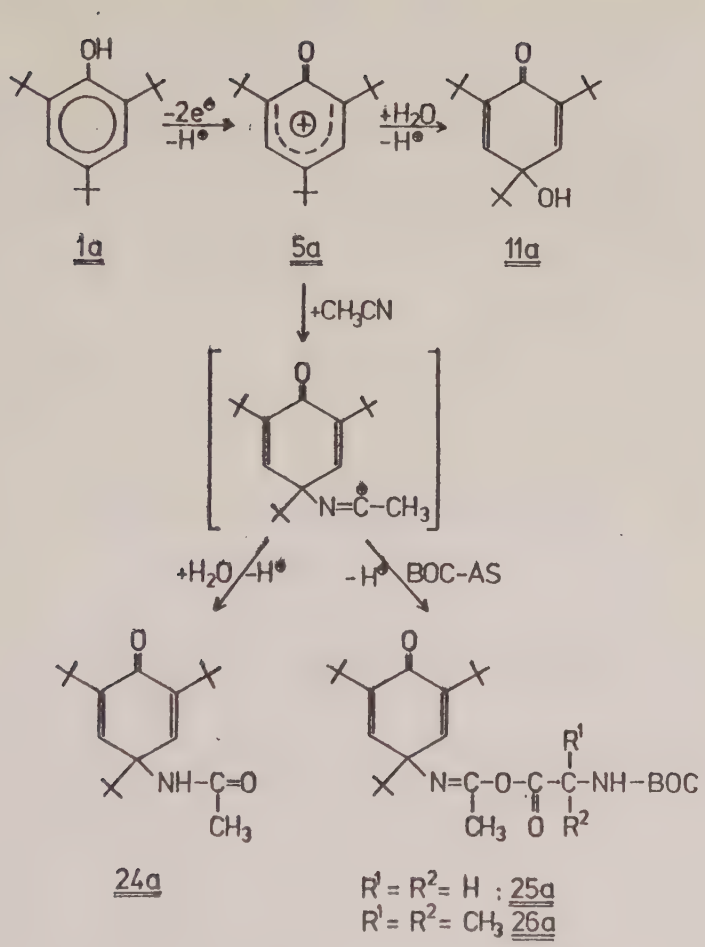
Warum die Ausbeuten an den Additionsprodukten 19, 21 und 23 von H-Gly-OEt über H-Ala-OEt zum H-Aib-OEt zunehmen, kann durch eine verbesserte Nucleophilie der Aminogruppe erklärt werden. Denn die desaktivierende Wirkung der COOEt-Gruppe auf die Aminogruppe kann durch den +I-Effekt der Methylgruppen am C_α-Atom teilweise kompensiert werden und eine Erhöhung der Nucleophilie bzw. Basität der Aminogruppe bewirken. Die zusätzliche sterische Hinderung am C_α-Atom durch die Methylgruppe scheint ohne jeden Einfluß auf die direkte Addition der Aminosäureester zu sein und ist damit vernachlässigbar klein.

3.2. Oxidation in Gegenwart von BOC- oder Z-Aminosäuren

N-geschützte Aminosäuren können rein formell mit ihren Carboxylgruppen als nucleophile Reagenzien auftreten, wobei der Angriff auf die freien Elektronenpaare des Sauerstoffs der OH-Gruppe erfolgen kann. Es ist allerdings damit zu rechnen, daß die nucleophile Kraft der Hydroxylgruppe durch den Elektronenzug der Carboxylgruppe und die Tendenz zur Mesomerie stark beeinträchtigt wird. Zusätzlich wirkt der elektronenanziehende induktive Effekt des Stickstoffatoms der Aminogruppe am C_α-Atom desaktivierend auf die COOH-Gruppe.

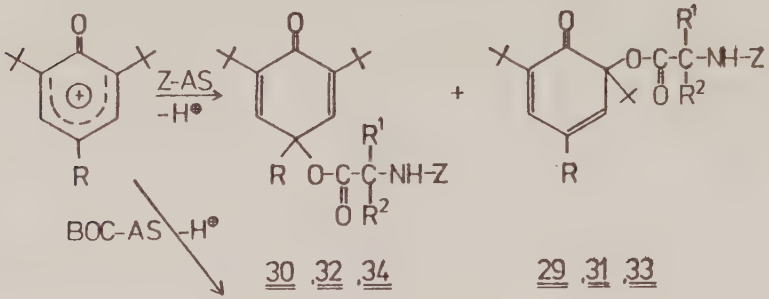
Für die anodische Oxidation der Phenole 1 in Gegenwart von BOC- oder Z-Aminosäuren dürften die gleichen Überlegungen gelten wie im Fall der Alkohole und Aminosäurederivate.

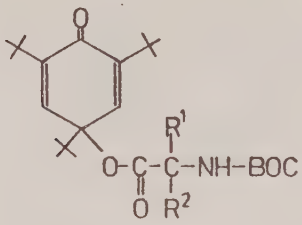
Die reaktive Spezies dürfte auch hier das Phenoxenium-Kation 5 sein, das die in der Lösung vorhandenen Nucleophile addiert:



Aufgrund der sehr schwachen nucleophilen Kraft der COOH-Gruppe der N-geschützten Aminosäuren addiert sich beim Arbeiten in Acetonitril ausschließlich das Lösungsmittel. Das gebildete Kation D ist am positiven Zentrum weniger sterisch gehindert, dadurch wird die Addition von Restwasser zum Acetamid 24a und der BOC-Aminosäure erleichtert. Eine direkte Addition der Aminosäure findet nicht statt. Auch ortho-Addukte konnten nicht erhalten werden.

Beim Arbeiten in Dichlormethan erhält man die para- und die ortho-Additionsprodukte auf dem üblichen Weg.





27a,28a

Von der BOC-Aminosäure erhält man keine ortho-Additonsprodukte, was unerklärbar erscheint. Denn ein Unterschied in der räumlichen Ausdehnung zwischen der Z-Aminosäure und der BOC-Aminosäure ist in der unmittelbaren Nähe der angreifenden COOH-Gruppe nicht gegeben.

Von den Z-Aminosäuren werden im Fall des Phenols 1a entsprechend dem üblichen Verhalten von Phenolen mit elektronenschiebenden Substituenten in p-Stellung p-Additionsprodukte bevorzugt gebildet. Das Phenol 1b zeigt ein abweichendes Verhalten und bevorzugt mit Z-Gly und Z-Ala die Bildung der o-Addukte, mit Z-Aib das p-Addukt. Eine Erklärung hierfür ist nicht ohne weiteres möglich.

Auch hier eignet sich die Oxidation des Phenols 1b besser zur Darstellung von Chinolester der Z-Aminosäuren. Die verbesserten Ausbeuten an Additionsprodukten könnten durch die

Anordnung in der elektrochemischen Doppelschicht begründet sein. Das an der Elektrode erzeugte Phenoxenium-Kation 5b kann aufgrund seiner geschwächten Reaktivität und höheren Lebensdauer aus der Doppelschicht herausdiffundieren, ohne das solvatisierende Wasser nennenswert zu addieren. Erst im Inneren der Lösung können die Z-Aminosäuren und das Restwasser um das Kation 5b konkurrieren. Dabei überwiegt die Addition der Z-Aminosäuren, die eine stärkere Nucleophilie als Wasser besitzen.

4. Struktur der isolierten Verbindungen

Zur Ermittlung der Struktur wurden die ^{1}H-NMR-, IR-, Massen- und teilweise ^{13}C-NMR-Spektren herangezogen.

4.1. N-[1,3,5-Tri-tert.-butyl-6-oxo-cyclohexdien-(1,4)-yl-3-]aminonitrile und -aminosäurederivate 15a, 16a, 19a, 21a und 23a

N-[1,5-Ditert.-butyl-6-oxo-4-phenyl-cyclohexadien-(1,4)-yl-3]-aminosäurederivate 19b, 21b und 23b

Im ^{1}H-NMR-Spektrum läßt sich erkennen, daß es sich bei den genannten Verbindungen um p-Chinaminderivate handelt. Wegen der Symmetrie der Moleküle zeigen die tert.-Butylgruppen in 1,5-Stellung und die Vinylprotonen jeweils nur ein Signal. Eine Ausnahme bilden 21a und b, bei denen die tert.-Butylgruppen zwei Signale und die Vinylprotonen zwei sich teilweise überschneidende Dubletts verursachen. Diese Aufspaltung ist auf das optisch aktive Zentrum des Alanins am C_{α}-Atom zurückzuführen, das die magnetische Nicht-Äquivalenz der tert.-Butylgruppen und der Vinylprotonen bewirkt.

Dieser Effekt ist bei optisch aktiven Verbindungen bekannt[47] und wurde gelegentlich bei chinoliden Verbindungen mit Chiralitätszentren beobachtet[48,32].

Die an den Stickstoff gebundenen Protonen ergeben bei den freien PChd-Aminosäuren im allgemeinen breite Signale im Bereich von 2.0-2.4 ppm bzw. 7.15-7.85 ppm.

Das IR-Spektrum läßt sich ebenfalls zur Charakterisierung heranziehen. Hier zeigt die Carbonylbande die für p-chinolide Verbindungen typische Strukturierung[49]. Dieses Kriterium gilt jedoch nur bedingt für die freie PChd-Aminosäure, da die Carbonylbande der freien Carboxylgruppe teilweise mit den Carbonylbanden des Cyclohexadienon-Systems zusammenfällt. Daraus resultiert eine Verbreiterung, so daß eine Strukturierung nicht in allen Fällen erkennbar ist.

Von 23b wurde ein ^{13}C-NMR-Spektrum aufgenommen (Abb.3.1) Die Zuordnung der Signale kann durch Vergleich mit bekannten Daten des Chinols 11b[15] und Aib[114] sowie durch Aufnahme des vollgekoppelten Spektrums getroffen werden.

Im gekoppelten Spektrum (Abb.3.2) spaltet das Signal bei 186.1 ppm zu einem Triplett auf ($^1J_{C-H}$=9.3Hz) und ist eindeutig dem C-6 zuzuordnen. Für CO (Aib) erhält man aufgrund von Fernkopplungen nur ein enges Multiplett, das eine eindeutige Unterscheidung von den Signalen des C-6 erlaubt.

Charakteristisch für die p-chinolide Struktur ist die Signallage und das Aufspaltungsmuster für C-1/5 und C-2/4.

Während das Signal von C-1/5 nur eine Feinaufspaltung zeigt, spaltet die Resonanz von C-2/4 zu einem Dublett auf ($^1J_{C-H}$= 157Hz), das aufgrund der Kopplung mit H-4 bzw. H-2 nochmal in ein Dublett aufspaltet ($^3J_{C-H}$=5.5Hz). Aus dem gekoppelten Spektrum geht eindeutig hervor, daß entgegen den bisherigen Beobachtungen[15] das Signal von C-1/5 (tert.-Butyl-Substitution) bei relativ gesehen höherem Feld liegt.

Die Zuordnung der übrigen Signale des Cyclohexadienonsystems und des Aminosäurerestes bereitet keine Schwierigkeit und ist

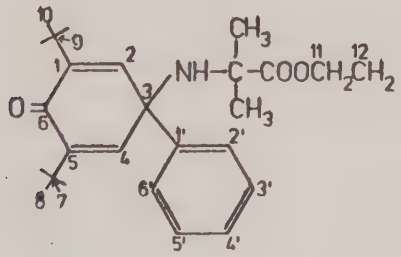
zusätzlich durch das Aufspaltungsmuster im gekoppelten Spektrum gesichert.

Im Vergleich zu den bekannten Werten des Chinols 11b[15] stellt man vor allem für C-3 die größte Verschiebung fest (ca. 12.0 ppm nach hohem Feld). Für den Aib-OEt-Rest sind nur geringfügige Verschiebungen festzustellen, die wahrscheinlich auf den Lösungsmittelunterschied zurückzuführen sind.

^{13}C-NMR-Daten von 23b

C-6	C-1/5	C-2/4	C-3	C-7/9	C-8/10	C-1'	C-2'/6'	C-3'/5'
186.1	144.7	145.8	59.4	36.7	29.1	143.3	128.7	125.6

C-4'	C-11	C-12	C_α-(Aib)	C_β-(Aib)	CO(Aib)
127.5	60.9	13.9	58.7	27.6	178.3



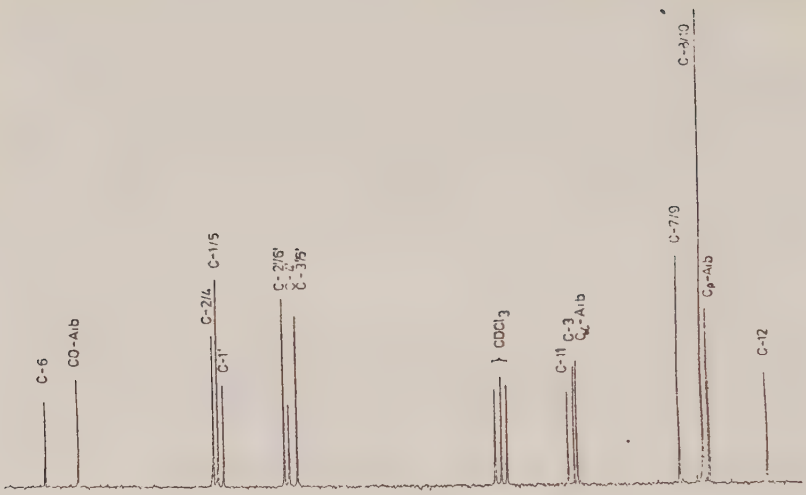


Abb. 3.1. zeigt das ^{13}C-NMR-Spektrum von 23b

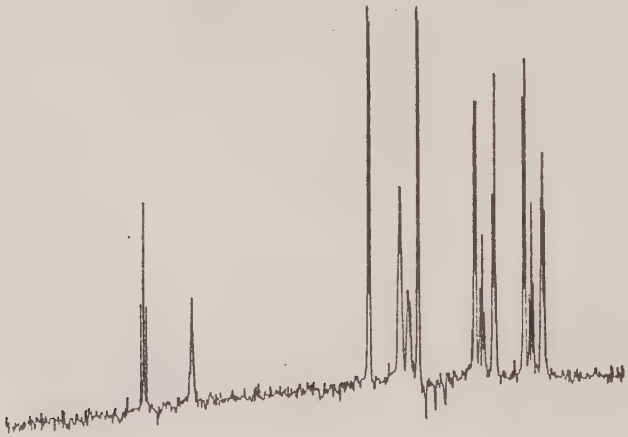


Abb. 3.2. zeigt das gekoppelte Spektrum von 23b
(Bereich 120-200ppm)

4.2. p-Addukte 20a und 22a

Die ^{1}H-NMR-Spektren lassen eine eindeutige Zuordnung der Verbindungen 20a und 22a zur p-Chinol-Reihe erkennen. Die beiden tert.-Butylgruppen in 1,5-Stellung und die Vinylprotonen zeigen jeweils nur ein Signal (siehe Tab. 4). Neben den erwarteten Signalen des Cyclohexadienyl- und des Aminosäurerestes tritt zusätzlich ein Signal bei 1.56 bzw. 1.62 ppm auf. Das Intensitätsverhältnis dieses Signals zu den übrigen Signalen zeigt, daß es von drei Protonen herrührt. Da die Verbindungen bei der Elektrolyse des Phenols 1a in Acetonitril in Gegenwart von Aminosäureestern gebildet wurden, wurden die Strukturen 20a und 22a formuliert, die durch Addition des Acetonitrils und des Aminosäureesters leicht verständlich wird (siehe Kap. III). Die Bestätigung dieser Strukturen konnte durch ^{13}C-NMR-Spektren erbracht werden.

Die Zuordnung der Signale kann wieder durch Spektrenvergleich mit bekannten Literaturdaten des Cyclohexadienonsystems[15] und des Aminosäurerestes[113,114] sowie durch Aufnahme des gekoppelten Spektrums im Fall von 22a getroffen werden. Die Signallage der C-Atome des Cyclohexadienonsystems bei 20a und 22a stimmen untereinander und mit der in der Literatur[15] für das Chinol 11a angegebenen Werten gut überein und sichern die p-chinolide Struktur ab.

Die Unterscheidung zwischen C-1/5 und C-2/4 läßt sich leicht mit Hilfe des Aufspaltungsmusters im gekoppelten Spektrum von 22a treffen. C-2/4 spalten erwartungsgemäß aufgrund der Kopplung mit den direkt verbundenen Protonen zu einem Dublett auf ($^1J_{C-H}$=160Hz), während C-1/5 nur ein enges Multiplett ergeben. Das Dublett von C-2/4 ist aufgrund der Kopplung mit H-4 bzw. H-2 nochmal in ein Dublett aufgespalten ($^3J_{C-H}$=5Hz). Bemerkenswert ist die Dublettaufspaltung der Signale von C-1/5 und C-2/4 im entkoppelten Spektrum von 20a. Diese durch das optisch aktive Zentrum am C_α-(Ala) verursachte Aufspaltung nimmt bei zunehmender Entfernung vom optisch aktiven Zentrum ab (0.3 ppm bei C-2/4 und 0.1 ppm bei C-1/5) und ist

bei den weiter entfernten tert. Butylgruppen in 1,5-Stellung nicht mehr erkennbar.

Die Resonanz bei 156.0 ppm (20a) bzw. 155.4 ppm (22a) dürfte C-11 zukommen, da in diesem Bereich keine weiteren Signale zu erwarten sind und dieses Signal im gekoppelten Spektrum von 22a zu einem engen Multiplett, vermutlich durch Kopplung mit den Protonen am C-12 und Stickstoff, aufspaltet.

Die Signale für C-6 und CO (Ala bzw. Aib) können wieder aufgrund des Aufspaltungsmusters im gekoppelten Spektrum eindeutig unterschieden werden.

20a)

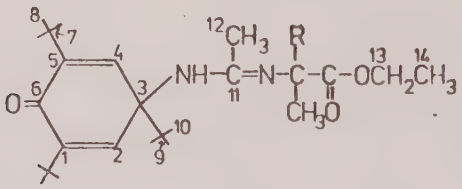
C-6	C-1/5	C-2/4	C-3	C-7	C-8	C-9	C-10
186.7	146.1 146.0	144.3 144.0	64.0	34.8	29.4	42.1	25.6

C-11	C-12	C-13	C-14	C_α(Ala)	C_β(Ala)	CO(Ala)
156.0	17.8	60.6	14.1	49.8	17.4	176.7

22a)

C-6	C-1/5	C-2/4	C-3	C-7	C-8	C-9	C-10
186.5	145.8	144.5	64.8	34.6	29.2	42.2	25.8

C-11	C-12	C-13	C-14	C_α(Aib)	C_β(Aib)	CO(Aib)
155.4	17.7	60.3	13.9	55.8	25.7	175.3



R = H : 20a

R = CH_3 : 22a

Auch die IR-Spektren zeigen die typischen Absorptionen für p-chinolide Verbindungen (1655/1635 bzw. 1658/1637 cm^{-1} für die CO-Doppelbanden) und scharfe Signale bei 3370 cm^{-1} bzw. 3400 cm^{-1} für die NH-Valenzschwingungen.

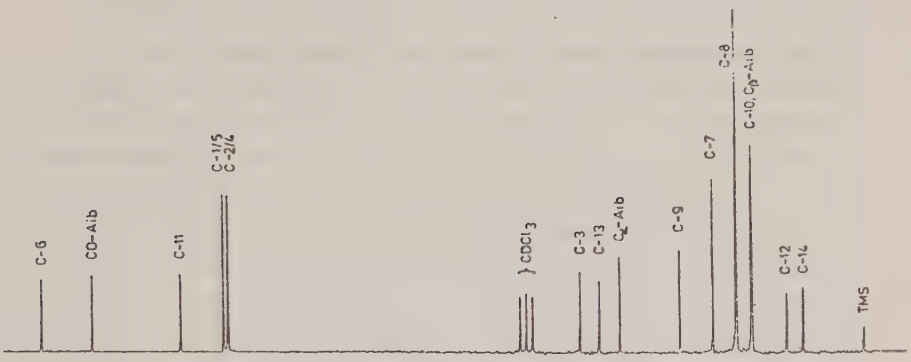


Abb. 4.1. zeigt das ^{13}C-NMR-Spektrum von 22a

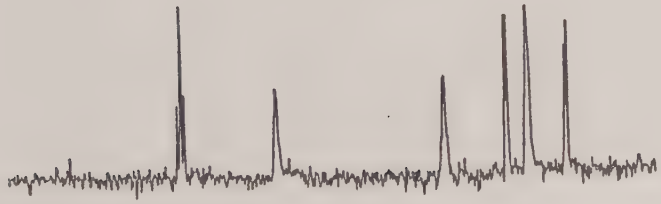


Abb. 4.2. zeigt das gekoppelte Spektrum von 22a (Bereich 120-200 ppm)

4.3. Chinolester 27 - 34

Die ^{1}H-NMR-Spektren erlauben eine eindeutige Zuordnung der Verbindungen zur p- oder o-Chinol-Reihe: Die beiden Vinylprotonen der p-Chinolester sind magnetisch und chemisch äquivalent und geben nur ein Signal im Bereich von 6.46-6.58 ppm. Eine Ausnahme bilden wieder die Derivate mit einem Chiralitätszentrum (27a und 32a). Die magnetisch nicht äquivalenten Vinylprotonen koppeln miteinander und bilden zwei Dubletts bei 6.36-6.58 ppm, die sich teilweise überschneiden. Dieser Effekt nimmt auch in diesen Fällen mit zunehmender Entfernung von dem optisch aktiven Zentrum ab und zeigt auf die tert.-Butylgruppen in 2,6-Stellung keine Wirkung mehr, so daß diese nur ein Signal ergeben.

Bei den o-Chinolestern 29a-b, 31a-b und 33a-b haben die Vinylprotonen unterschiedliche chemische Umgebung und koppeln miteinander. Die erwarteten Dubletts im AB-Spektrum liegen im Bereich von 5.52-7.08 ppm.

Bei allen Chinolestern erscheinen die an den Stickstoff der Urethangruppe gebundenen Protonen im Bereich von 5.05-5.53 ppm als breite Signale, die mit den Protonen am C_α der jeweiligen Aminosäure koppeln und Dubletts bzw. Tripletts ergeben. Mit D_2O erfolgt ein schneller Austausch.

Im IR-Spektrum zeigen die p-Chinolester die charakteristischen starken Doppelbanden im Bereich von 1670-1645 cm^{-1}, während die o-Chinolester nur eine einfache Carbonylbande aufweisen[49,50]. Weitere charakteristische Banden findet man für die Estergruppe bei 1718-1744 cm^{-1} und für die NH-Schwingung der Urethangruppe bei 3320-3380 cm^{-1}.

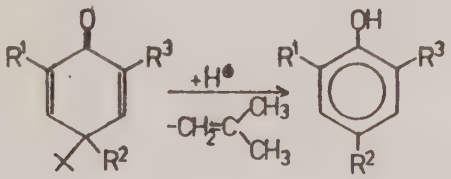
B. Spaltung der BChd- und PChd- Schutzgruppe

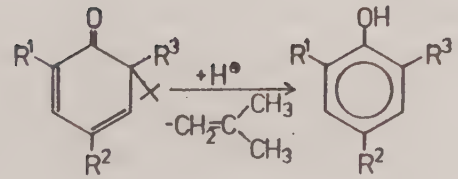
1. Acidolytische Spaltung

1.1. Allgemeines

Chinolderivate sind gegen Säurebehandlung empfindlich. In den meisten Fällen beobachtet man eine Aromatisierung des Cyclohexdienonrings, wobei die Art des Endproduktes sowohl von den Substituenten als auch von den gewählten Reaktionsbedingungen abhängt[37-46].

Befindet sich eine leicht abspaltbare Gruppe in der 3- oder 5-Stellung, so ist unter der katalytischen Einwirkung der Säure die Bildung eines neuen Phenolderivates die weitaus häufigste Reaktion.





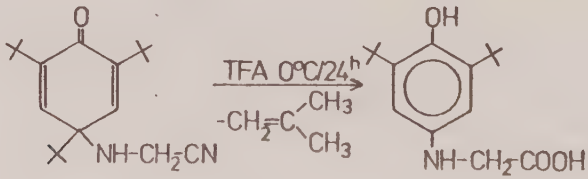
Nach Untersuchung von A. Rieker[43-44] sind für solche Fragmentierungen besonders die tert.-Butylgruppen geeignet. Die Aktivierungsenergie für die Ablösung der tert.-Butylgruppe wird erniedrigt, wenn die Chinolderivate protoniert werden. Weitere Untersuchungen[45] am Beispiel der p-Chinolether haben ergeben, daß je nach der Art der Säure und der

Chinolether auch Umlagerungen der para- in die ortho-Chinol-Struktur stattfinden können.

In dieser Arbeit sollte im Hinblick auf die Ablösungsmöglichkeiten des Oxocyclohexadienylrests von der Aminosäure die Säurelabilität der Chinolamine und Chinolester untersucht werden.

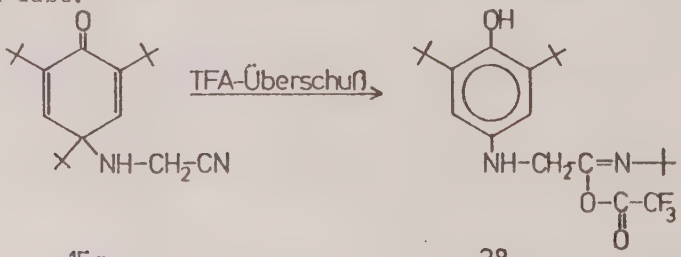
1.2. Umsetzung der N-(BChd)- und (PChd)-aminosäurederivate mit Trifluoressigsäure

Die Behandlung des N-(BChd)-aminoacetonitrils 15a mit einem Überschuß an TFA während 24 Stunden bei 0°C führte zur Abspaltung der tert.-Butylgruppe in 3-Stellung mit gleichzeitiger Verseifung der Nitrilgruppe.



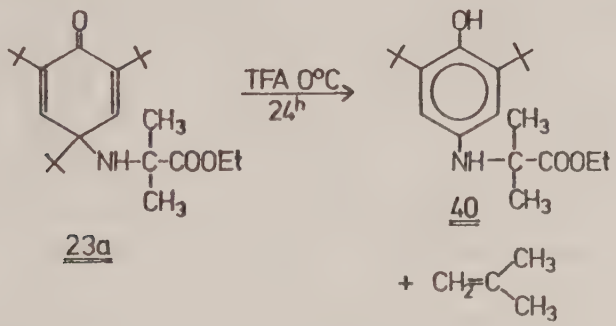
15a 35

Führt man dieselbe Umsetzung mit einem größeren Überschuß an TFA und bei Raumtemperatur durch, so kann neben kleineren Mengen an N-(Hydroxyphenyl)glycin 35 ein zweites Hauptprodukt isoliert werden, das auf erneute Addition der abgespaltenen tert.-Butylgruppe und der Trifluoressigsäure schließen läßt.



15a 38

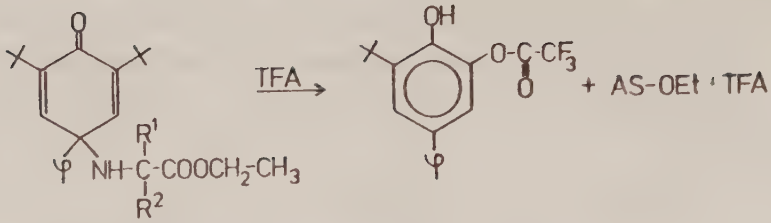
N-[1,3,5-Tri-tert.-butyl-6-oxo-cyclohexadien-(1,4)- yl-3]-aminosäureethylester wie 23a bilden erwartungsgemäß und analog zu 15a unter der gleichen Bedingung N-(p-Hydroxyphenyl)-aminosäureester.



23a 40

Bei diesen Umsetzungen konnte das Endprodukt in 90 %-Ausbeute erhalten werden. Die Trifluoressigsäurelösung färbt sich während der Umsetzung rot bis rotbraun; es konnten jedoch keine weiteren Produkte in nennenswerten Mengen isoliert werden.

Befindet sich in der 3-Stellung eine nicht abspaltbare Gruppe wie die Phenylgruppe (bei den N-[1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien-(1,4)-yl-3]- aminosäureestern 19b, 21b und 23b), so nimmt die Umsetzung mit Trifluoressigsäure einen anderen Verlauf ein. Es konnte in reiner TFA und bei Raumtemperatur innerhalb von 2-3 min eine vollständige Abspaltung des Oxocyclohexadienylrestes festgestellt werden. Die freie Aminogruppe des Aminosäurerestes ergab eine positive Ninhydrin-Reaktion. Bei der anschließenden Aufarbeitung konnte der Aminosäureethylester als Trifluoracetat in guten Ausbeuten isoliert werden. Aus dem Oxocyclohexadienylrest entsteht das Phenol 45.



19b,21b,23b 45

Führt man die Umsetzung der Ester 19b, 21b und 23b in einer Mischung von TFA/CH_2Cl_2 (1:1) durch, so beobachtet man das gleiche Verhalten. Die Reaktion verläuft noch so schnell, daß die Umsetzung innerhalb von 15 min vollständig ist. Bei Verwendung einer 10%-TFA-Lösung in CH_2Cl_2 tritt eine Verlangsamung der Umsetzung ein, die Reaktionsdauer bis zum vollständigen Umsatz beträgt 15-30 min.

Die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt bei Verwendung einer 3%-TFA/CH_2Cl_2-Lösung stark ab (Reaktionsdauer 1 Stunde). Neben dem Phenol 45 konnte das Phenol 1b in geringen Mengen nachgewiesen werden.

Zur Ermittlung optimaler Abspaltungsbedingungen insbesondere im Hinblick auf eine eventuelle selektive Spaltung neben der BOC-Gruppe wurde eine Abspaltungskinetik durchgeführt.

Dazu wurde eine Mischung von 4 verschiedenen PChd-Aminosäuren mit 3%-Lösung Trifluoressigsäure in Dichlormethan versetzt und unter genauer Zeitkontrolle nach bestimmten Zeitabständen Proben genommen. Diese wurden zum Abstoppen der Reaktion direkt in bereitgestellte 5%-Lösungen Triethylamin in Dichlormethan einpipettiert.

Zur Ermittlung der Ausbeuten an frei gesetzten Aminosäuren wurden die Proben mittels Aminosäureanalysator untersucht und die Mengen quantitativ bestimmt (Abb. 5).

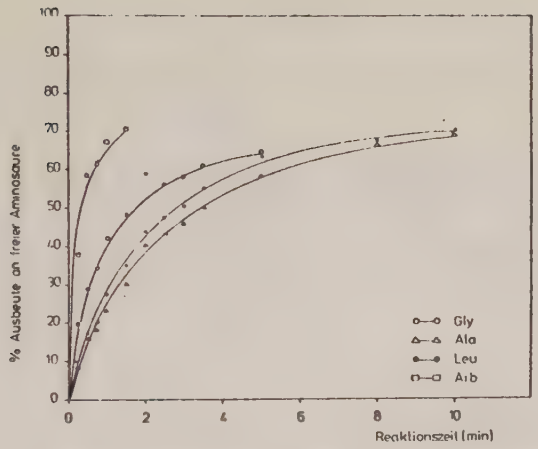


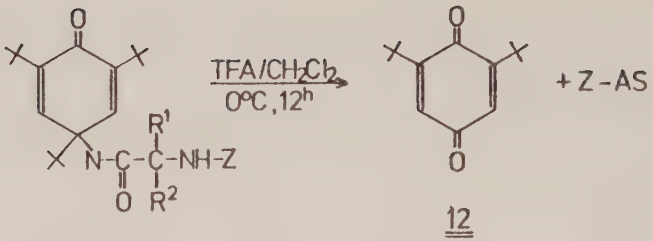
Abb. 5. Abspaltungskinetik der PChd- Aminosäuren mit 3% TFA/CH_2Cl_2

Ein Vergleich der Abspaltungsgeschwindigkeiten zeigt, daß PChd-Aib-OH bereits nach 1 min, PChd-Gly-OH, PChd-Ala-OH und PChd-Leu-OH erst nach 5 bzw. 10 min zu 70% umgesetzt wurden. Die im Zeitraum zwischen 10 min und 2 h erhaltenen Werte schwanken sehr und deuten darauf hin, daß die freigesetzte Aminosäure durch Nebenreaktionen verbraucht wurde.

Diese nicht weiter untersuchten Nebenreaktionen könnten durch die Base (Triethylamin) und das entstandene Phenolacetat 45 verursacht sein.

1.3. Umsetzung der p-Chinolester 30, 32 und 34 mit Trifluoressigsäure

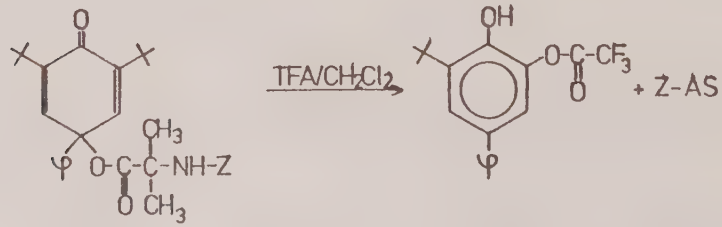
Die p-Chinolester 30a, 32a und 34a lassen sich mit einer 50% TFA/CH_2Cl_2-Lösung bei 0°C zu den N-(Z)-Aminosäuren und p-Benzochinon spalten:



12

$R^1 = R^2 = H$; 30a
$R^1 = H$ $R^2 = CH_3$; 32a
$R^1 = R^2 = CH_3$; 34a

p-Chinolester wie 34b mit einer schwer spaltbaren Phenylgruppe in 3-Stellung des Cyclohexadiensystems zeigen bei der Umsetzung mit 50 %iger Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei 0°C ein anderes Verhalten. Man erhält analog zu 23b innerhalb kurzer Zeit die Verseifungsprodukte 45 und Z-Aminosäuren. Bei höherer Verdünnung (3 %-TFA in CH_2Cl_2) tritt lediglich Verlangsamung der Reaktion ein.

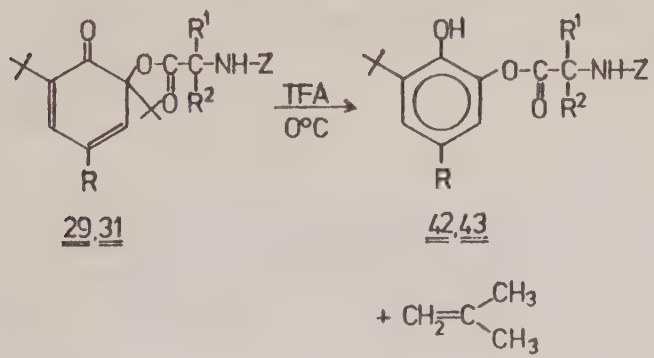


34b

45

1.4. Umsetzung der o-Chinolester 29 und 31 mit Trifluoressigsäure

Einen anderen Fragmentierungsverlauf gehen die o-Chinolester 29 und 31 ein. Die Umsetzung mit Trifluoressigsäure bei 0°C führt zur Spaltung der tert.-Butylgruppe in 5-Stellung unter Bildung der Hydroxyphenylester 42 und 43 als Hauptprodukte.

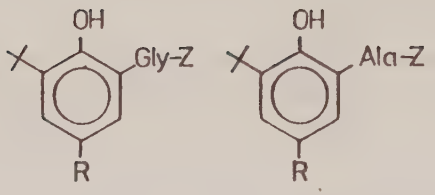


29,31 42,43

Behandelt man die o-Chinolester mit einer 50%igen Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur, so verläuft die Fragmentierung analog. Auch mit bis zu 3% TFA/CH_2Cl_2-Lösungen läßt sich das gleiche Ergebnis erzielen. Lediglich die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt ab.

1.5. Struktur der o-Hydroxyphenylester 42 und 43

Für die bei der Umsetzung von 29a-b und 31a-b mit Trifluoressigsäure isolierten Hauptprodukte wurde zunächst aufgrund der Molekülpeaks im Massenspektrum (42a: $M^{\oplus}$= 413; 42b: $M^{\oplus}$= 433; 43a: $M^{\oplus}$= 427; 43b: $M^{\oplus}$= 447) der IR-Spektren (3260-3410 cm^{-1} für OH und NH sowie 1692-1752 cm^{-1} für CO-Ester und CO-Urethan) und der Elementaranalyse die Struktur eines o-Hydroxyphenylesters angenommen:



R = tert-Butyl: 42a R = tert-Butyl: 43a
R = C_6H_5 : 42b R = C_6H_5 : 43b

In den ^{1}H-NMR-Spektren sind die Signale teilweise verdoppelt. So erhält man für 42a und 43a im aliphatischen Bereich drei Signale, deren Gesamtintensität zwei tert.-Butylgruppen entspricht. Für 42b und 43b erhält man im Bereich 1.00-1.50 ppm zwei Signale im Verhältnis 1:2, deren Gesamtintensität einer tert.-Butylgruppe entspricht.

Auch die Methylenprotonen der Z-Gruppe ergeben zwei Signale im Verhältnis 1:2.

Da die isolierten Verbindungen chromatographisch rein sind, kommt als mögliche Ursache dieser Verdopplung nur das Vorliegen von zwei Isomeren in Frage, wobei es sich sowohl um Stellungsisomere als auch um Konformationsisomere handeln kann.

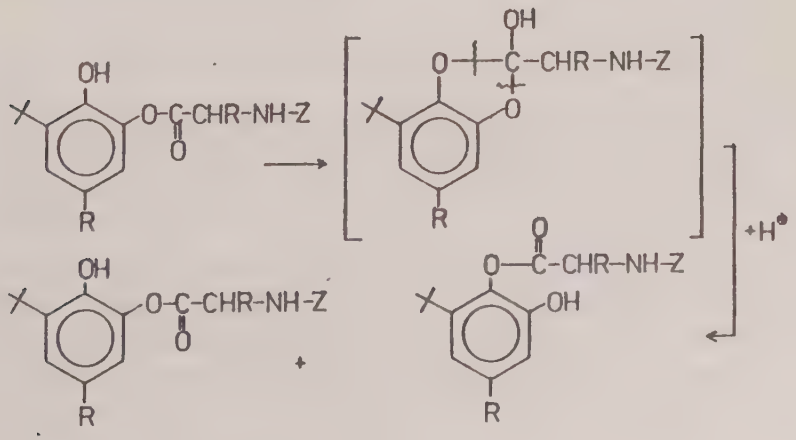
Um diese Frage zu klären, wurde zunächst versucht, am Beispiel von 42a eine authentische Probe herzustellen.
Durch Umsetzung von 3,5-Di-tert.-butyl-brenzkatechin mit Z-Gly in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid erhält man eine einheitliche Verbindung, die den gleichen Schmelzpunkt und R_F-Wert wie 42a besitzt. Das ^{1}H-NMR-Spektrum enthält allerdings keine Verdopplung der Signale. Man beobachtet für die tert.-Butylgruppen zwei Signale bei 1.28 ppm und 1.31 ppm im Verhältnis von 1:1 und nur ein Signal bei 5.16 ppm für

die Methylenprotonen der Z-Gruppe.
Dies bedeutet, daß die authentische Probe nur aus einem Isomer besteht.

Versetzt man die ^{1}H-NMR-Probe des reinen Isomers mit 3 Tropfen konz. HCl, so kann zunächst keine Veränderung im Spektrum festgestellt werden. Nach 12 h bei Raumtemperatur und mehrfachem Schütteln beobachtet man im ^{1}H-NMR-Spektrum, daß die Intensität des Signals bei 1.31 ppm abnimmt und ein neues Signal bei 1.42 ppm auftritt. Diese Umwandlung verstärkt sich nach 24 h und ist nach 48 h soweit fortgeschritten, daß das ^{1}H-NMR-Spektrum nun mit demjenigen von 42a völlig identisch ist.

Es liegt also die Vermutung nah, daß eine durch Säure katalysierte Umwandlung stattgefunden hat. Da 42a bei der Umsetzung von 29a mit überschüssiger Trifluoressigsäure entstanden ist, dürfte die Bildung des Isomeren-Gemisches auf die Wirkung der überschüssigen Trifluoressigsäure zurückzuführen sein.

Die Umwandlung zwischen den beiden Isomeren könnte nach folgendem Schema abgelaufen sein:



Daß es sich sowohl bei 42a als auch bei der authentischen Probe um zwei Isomeren handelt, die sich rasch ineinander umwandeln, konnte durch Dünnschichtchromatographie bei tiefer Temperatur bewiesen werden.

Während bei Raumtemperatur das Gemisch trotz mehrfacher Veränderung des Laufmittels immer einheitlich erscheint, läßt sich bei -40°C sowohl 42a als auch die authentische Probe in zwei Verbindungen mit unterschiedlichen R_F-Werten trennen.

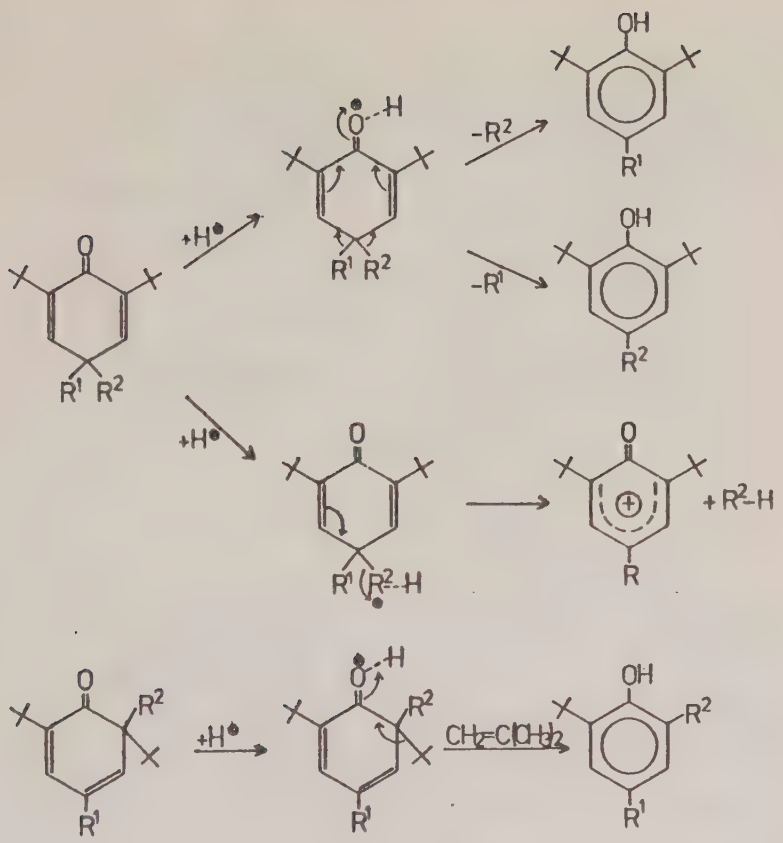
Wird das Chromatogramm bei -40°C zweidimensional entwickelt, so erhält man von jedem Isomer beim zweiten Lauf wieder zwei Flecken, die aufgrund der R_F-Werte den ursprünglichen Isomeren entsprechen.

Das Vorliegen von Konformationsisomeren, durch Wasserstoffbrückenbildung zwischen der Hydroxylgruppe einerseits und der Carboxyl- bzw. Urethan-Carbonylgruppe andererseits, dürfte als Ursache der Verdopplung der Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum aufgrund der oben genannten Experimente nicht mehr in Frage kommen.

1.6. Mechanismus und Diskussion der Ergebnisse

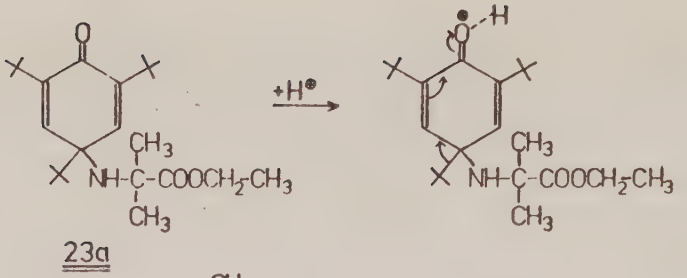
Die säurekatalysierte Fragmentierung der Oxocyclohexadienylaminosäuren kann analog zu den Chinolen und Chinolethern nach Art der verwendeten Säure und der Substituenten in 3- und 5-Stellung zu unterschiedlichen Spaltprodukten führen.

Es kann angenommen werden, daß der Fragmentierung eine Protonierung vorausgeht. Dafür gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten: Protonierung am Carbonylsauerstoff des Oxocyclohexadienylrestes oder am Stickstoff bzw. Sauerstoff der Aminosäure:

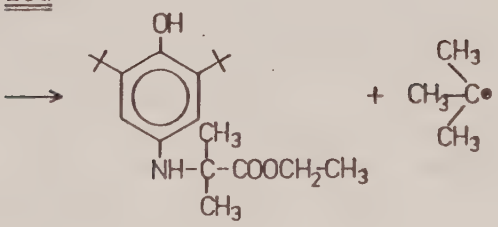


Welche der beiden protonierten Zwischenstufen vorliegt, scheint von der Art des Chinolderivates und der Substituenten abzuhängen.

Sitzt am C-3-Atom der N-(Oxocyclohexadienyl)aminosäureester eine leicht abspaltbare tert.-Butylgruppe, so wird die Produktbildung an folgendem Schema verständlich:



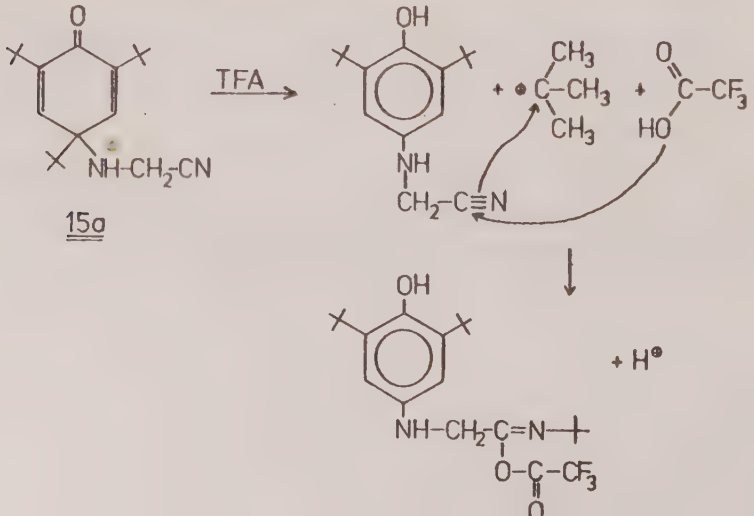
23a



40

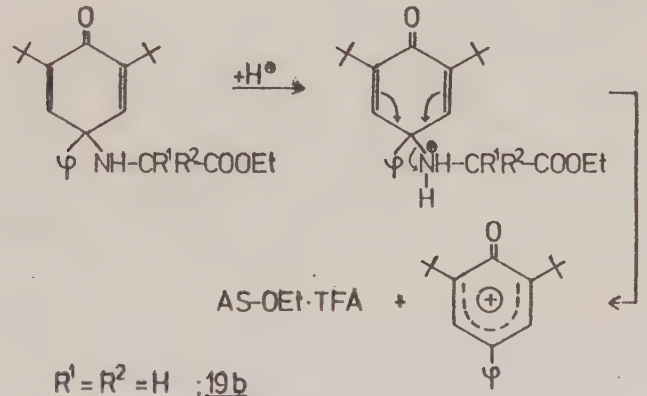
Auf die Protonierung des Carbonylsauerstoffs folgt die Ablösung der tert.-Butylgruppe als Kation unter gleichzeitiger Rearomatisierung und Bildung der p-Aminophenole 39 und 40. Ein derartiger Reaktionsmechanismus wurde mehrfach für die säurekatalysierte Fragmentierung von p-Chinolethern formuliert.

15a dürfte auf dem gleichen Weg 35 ergeben. Die Bildung von 38 kann nur durch zusätzliche Addition der fragmentierten tert.-Butylgruppe und Trifluoressigsäure erklärt werden.



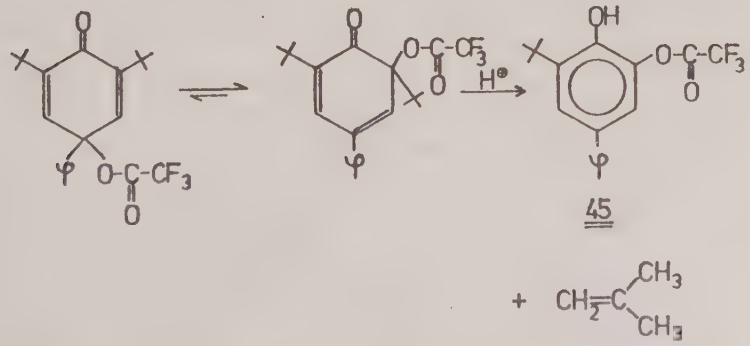
15a

Enthalten die N-(Oxocyclohexadienyl)aminosäureethylester eine Phenylgruppe in 3-Stellung, so muß zur Stabilisierung der protonierten Zwischenstufe der Aminosäurecester abgespalten werden:

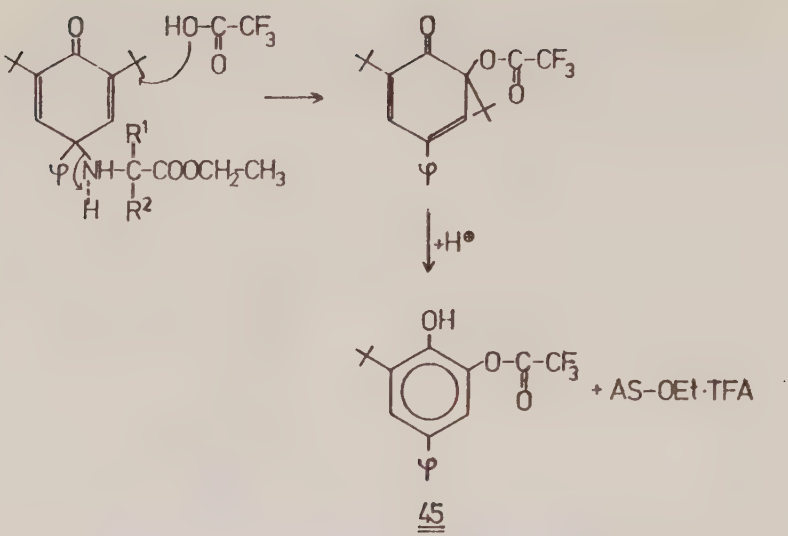


$R^1 = R^2 = H$: 19b
$R^1 = H\ R^2 = CH_3$: 21b
$R^1 = R^2 = CH_3$: 23b

Das gebildete Phenoxeniumkation 5b kann in der Lösung vorhandene Nucleophile (z.B. Trifluoressigsäure) addieren:



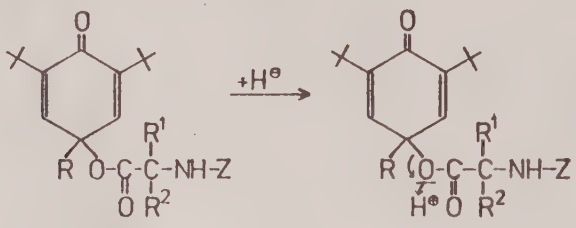
Das Phenol 45 wurde bei den Untersuchungen von G.I. Moore und A.R. Kirk[53] als Zwischenstufe formuliert, aber wegen der starken Verunreinigungen nicht isoliert. Die Bildung des o-Chinolacetats kann auch als direkter Angriff der Trifluoressigsäure in ortho-Stellung formuliert werden:



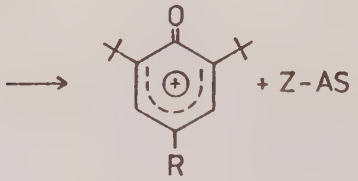
45

Ein derartiger Reaktionsablauf wurde schon bei der Behandlung von Naphtolchinol-hydroperoxiden mit TFA/CH_2Cl_2 beobachtet[94)]

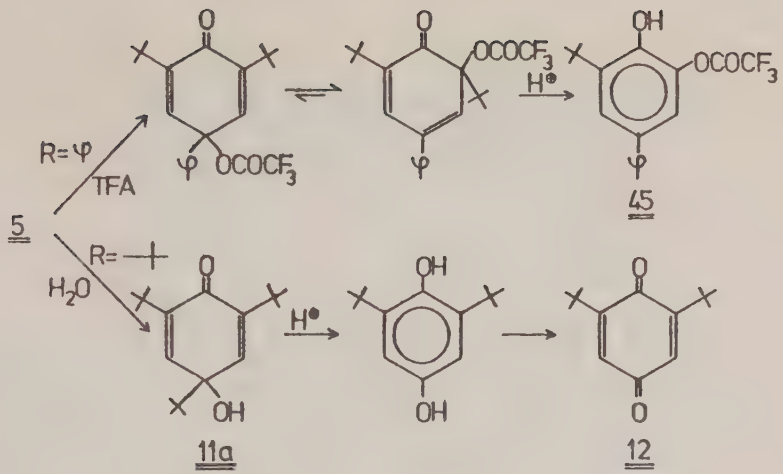
Bei der Umsetzung der p-Chinolester mit Trifluoressigsäure erfolgt die Protonierung wahrscheinlich am Sauerstoff der Esterbindung. Durch Abspaltung der Aminosäure kann sich wieder das Phenoxenium-Kation 5 bilden, das sich mit Nucleophilen absättigt.



30, 32, 34



5

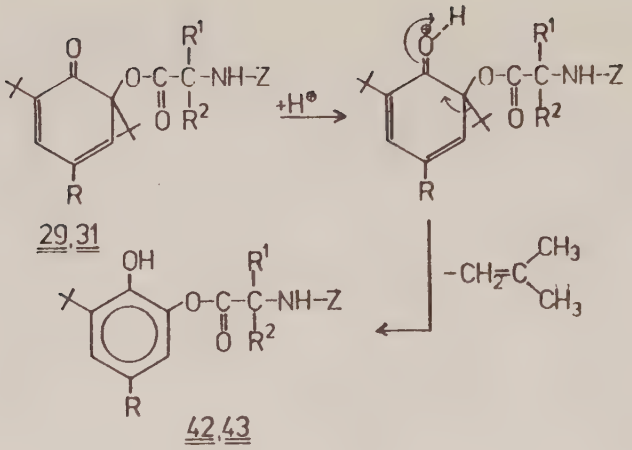


Ist R = Phenyl, so wird die Addition der Trifluoressigsäure bevorzugt. Die Bildung des Phenols 45 kann nur aus dem o-Chinolacetat 47 durch Entbutylierung gedeutet werden.

Bei R = tert.-Butyl muß aufgrund der Produktverteilung die Addition des Restwassers und Abspaltung der tert.-Butylgruppe zum Hydrochinon als der wahrscheinlichste Weg angenommen werden. Weshalb das Hydrochinon oxidiert und p-Benchinon 12 als Endprodukt erhalten wurde, ist zunächst nicht ersichtlich. Eine mögliche Oxidation während der Aufarbeitung ist allerdings nicht ganz auszuschließen.

Der gesamte Reaktionsablauf ist bereits bei der Säurebehandlung von p-Chinolen beobachtet worden. Die hier formulierte Bildung des Phenoxeniumkations 5 konnte tatsächlich im Falle stabilerer Vertreter, wie z.B. Triarylphenoxeniumkation[51] und 4-(Dimethylaminophenyl)-2,6-di-tert.-butylphenoxenium[52] Kation nachgewiesen werden.

Die o-Chinolester 29 und 31 verhalten sich analog. Da bei dem hier verwendeten Substitutionsmuster in 5-Stellung immer eine tert.-Butylgruppe vorhanden ist, ist die Abspaltung dieser tert.-Butylgruppe unter Bildung der ortho-Phenolacetate 42 und 43 die bevorzugte Reaktion.

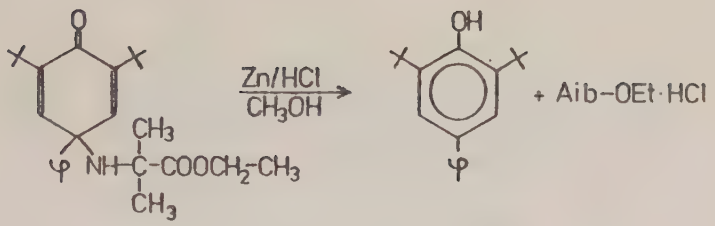


Auch hier dürfte sich die tert.-Butylgruppe nach einem synchronen Mechanismus kationisch abgespalten haben. Die Art des Substituenten in 3-Stellung scheint die Spaltungsrichtung nicht zu beeinflussen.

2. Reduktive Entfernung der 1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien-(1,4)-yl-3-Gruppe

2.1. Abspaltung mit Zink-Salzsäure

Chinole lassen sich mit Zn/HCl in alkoholischer Lösung leicht zu den entsprechenden Phenolen reduzieren[95]. Analog dazu sollten N-(Oxocyclohexadienyl)-aminosäurederivate als Chinolderivate unter den gleichen Bedingungen in Phenol und Aminosäurerest spaltbar sein. Die Durchführung der Reduktion im Fall des (PChd)-Aib-OEt führte tatsächlich zur quantitativen Abspaltung der PChd-Gruppe:



23b 1b

Das gebildete Phenol 1b ließ sich leicht durch Ausschütteln mit Ether abtrennen. Um den Aminosäureester von dem während der Reduktion gebildeten $ZnCl_2$ zu trennen, wurde zunächst in wässriger Lösung durch Zugabe von 1 N NaOH $Zn(OH)_2$ ausgefällt. Dabei wurde der Aminosäureester verseift. Die weitere Reinigung von durch Neutralisation entstandenem NaCl wurde an einem Kationenaustauscher durchgeführt. Die Operation ist mit großen Verlusten an der Aminosäure verbunden, so daß nur 65 % wieder erhalten werden konnten.

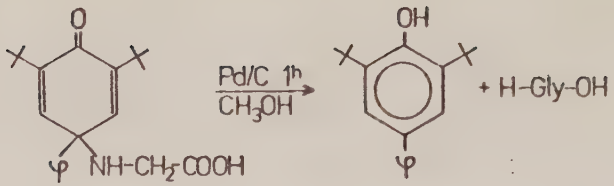
Da eine brauchbare Abspaltungsmethode möglichst ohne Verluste verlaufen sollte und bei der Anwendung dieser Methode zur Peptidsynthese mit erheblichen Trennschwierigkeiten zu rechnen ist, wurde sie nicht weiter optimiert.

2.2. Abspaltung durch katalytische Hydrierung an Pd/C

Als außerordentlich milde Methode zur Spaltung von Schutzgruppen ist die katalytische Hydrierung in der klassischen Peptidsynthese bekannt[96].

Als Katalysatoren werden dabei vornehmlich Palladium auf Kohle oder auf Bariumsulfat verwendet.

Die Hydrierung von N-[1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien(1,4)-yl-3-]glycin in Methanol an Pd/C bei Normaldruck zeigte, daß nach ca. 1 h die Aufnahme von Wasserstoff beendet und die Abspaltung der Schutzgruppe vollständig ist.

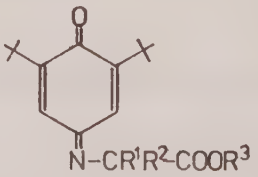


19b 1b

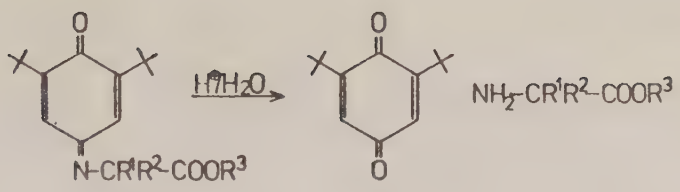
Da die Trennung der Spaltungsprodukte problemlos und der apparative Aufbau einfach ist, scheint die katalytische Hydrierung in diesem Fall die Methode der Wahl zu sein.

3. Elektrochemische Oxidation der N-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)aminosäure-derivate

Da bei der Umsetzung der N-[1,3,5-Tri-tert.-butyl-6-oxo-cyclohexadien-(1,4)-yl-3-]aminosäurederivate mit Trifluoressigsäure unter Abspaltung der tert.-Butylgruppe p-Aminophenole entstanden sind, ist es grundsätzlich vorstellbar, diese p-Aminophenole durch elektrochemische Oxidation in die p-Chinonimine zu überführen.



Diese Chinonimine sind bekanntlich sehr leicht durch Säuren zu spalten, dabei sollten sich 2,6-Di-tert.-butyl-benzochinon(1,4) und die entsprechenden Aminoderivate bilden.



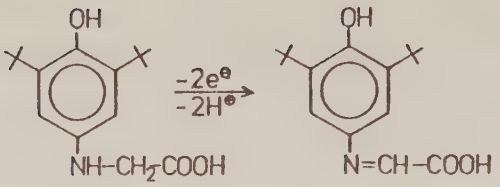
12

Am Beispiel des N-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxy)-phenylglycins ließ sich die leichte Oxidierbarkeit bestätigen. So zeigt das Voltammogramm von 35 in Acetonitril/0.1 M $(Et)_4NClO_4$ im anodischen Bereich einen Oxidationspeak schon bei +410 mV und im kathodischen Bereich einen Reduktionspeak bei -90 mV. Beide Peaks scheinen nicht zum gleichen Elektronenübergang zu gehören (Abstand der beiden Peaks zu groß). Der Reduktionspeak ist also vermutlich auf die Reduktion eines intermediär gebildeten Folgeprodukts der Oxidation des p-Aminophenols zurückzuführen. Dies läßt sich vor allem durch den Befund bekräftigen, daß kein Reduktionspeak zu beobachten ist, wenn man das Voltammogramm nur im Bereich -500 - +200 mV durchführt.

Auch die Höhe des Reduktionspeaks nimmt nach mehreren Durchgängen zu, während diejenige des Oxidationspeaks abnimmt. Mit steigender Spannungsgeschwindigkeit verschiebt sich der Oxidationspeak nach positiveren Werten, der Reduktionspeak nach negativen Werten.

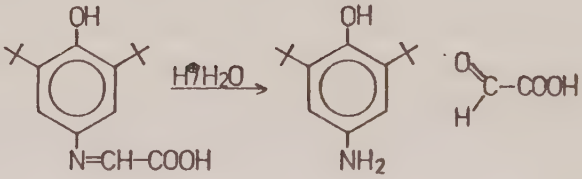
Die präparative Elektrolyse in Acetonitril an der Platinelektrode bei +500 mV in einer geteilten Zelle führte innerhalb kurzer Zeit zum völligen Verbrauch des Ausgangsprodukts und der Bildung einer intensiv rotvioletten Lösung.

Die Aufarbeitung zeigte, daß sich als Hauptprodukt das Azomethin 36 gebildet hat.



35 36

Diese tiefrote Verbindung läßt sich durch saure Hydrolyse spalten

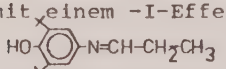


36

Die Bildung des p-Aminophenols konnte man durch Vergleich mit authentischen Proben nachweisen.

Dieser unerwartete Reaktionsverlauf scheint durch die Carboxylgruppe am C_α-Atom beeinflußt zu sein. Durch den -I-Effekt der Carboxylgruppe sind die Protonen am C_α-Atom acid und können leicht abgespalten werden.

Um diese Annahme zu bekräftigen, wurde das 2,6-Di-tert.-butyl-4-n-propylaminophenol hergestellt und elektrochemisch untersucht. Hier sollte aufgrund des Fehlens von Gruppen mit einem -I-Effekt die Bildung des Azomethins

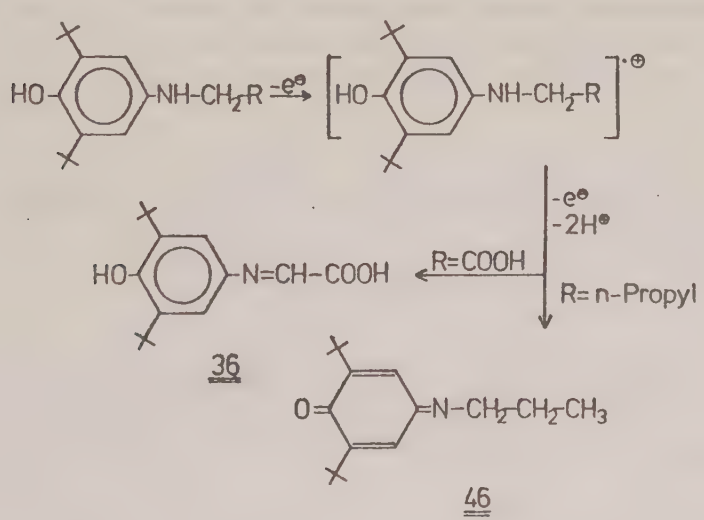


erschwert werden. Das Voltammogramm des p-Aminophenols in Acetonitril/0.1 M $(Et)_4N\ ClO_4$ zeigt im Bereich zwischen -500 und +1000 mV wie im Fall der N-geschützten Aminosäuren einen Oxidationspeak bei 75 mV und einen Reduktionspeak bei -340 mV. Auch in diesem Fall scheint der Reduktionspeak von einem Folgeprodukt der Oxidation des 2,6-Di-tert.-butyl-4-n-propylaminophenols herzu-

rühren, da das Voltammogramm im Bereich zwischen -500 mV und 0.0 mV keinen Reduktionspeak zeigt.

Die Elektrolyse in einer geteilten Zelle bei +200 mV führt in 64 %-Ausbeute zum roten Chinonimin 46, das sich sehr leicht zu p-Benzochinon und Amin spalten läßt.

Dieses Ergebnis entspricht der oben erwähnten Annahme und zeigt, daß der Rest am C_α-Atom einen Einfluß auf die Oxidationsrichtung hat. Der gesamte Oxidationsverlauf kann nach folgendem Schema verdeutlicht werden.



Im Falle von R=COOH sind die Protonen der Methylengruppe acid; dadurch wird bevorzugt ein Proton am C_α-Atom abgespalten, und es bildet sich das Azomethin 36.

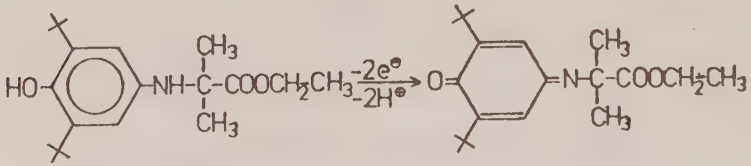
Ist R = Alkyl, so sind die Protonen der Methylengruppe schwerer abzulösen, das Kation stabilisiert sich durch Abgabe des Protons an der OH-Gruppe.

Um bei der elektrochemischen Oxidation von N-(Hydroxyphenyl)-aminosäuren trotzdem zum Chinonimin 41 zu gelangen, sollten diese Aminosäuren keine Protonen oder leicht abspaltbare Gruppen am C_α-Atom enthalten.

Am Beispiel des p-Aminophenols 40 wurde diese Voraussetzung untersucht.

Das Voltammogramm von 40 zeigt im anodischen Bereich einen Oxidationspeak bei +280 mV und im kathodischen Bereich einen Reduktionspeak bei -190 mV. Im Vergleich zu N-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)glycin 35 ist lediglich die Lage der Peaks zu negativeren Werten verschoben. Auch das Verhalten bei Änderung der Spannungsgeschwindigkeit und des Meßbereichs ist identisch mit den bisherigen Beobachtungen.

Die präparative Elektrolyse in einer geteilten Zelle in gepuffertem Acetonitril an der Platinelektrode bei +400 mV führte ausschließlich zum gelben Chinonimin 41:



40 41

Das Chinonimin läßt sich sehr leicht und quantitativ durch saure Hydrolyse zum p-Benzochinon 12 und Aminosäureäthylester-hydrochlorid spalten.

IV. ANWENDUNG ZUR SYNTHESE VON PEPTIDEN

1. Allgemeines

1.1. Methoden der Peptidsynthese

Der charakteristische Reaktionsschritt bei der Bildung einer Peptidbindung ist die Acylierung der Aminofunktion einer Aminosäure durch eine andere. Um einen eindeutigen Reaktionsablauf zu gewährleisten, müssen die an der Reaktion nicht beteiligten funktionellen Gruppen geschützt werden. Außerdem müssen sowohl der Kupplungsschritt als auch die nachfolgende Deblockierung der weiteren funktionellen Gruppen racemisierungsfrei verlaufen. Diese grundlegenden Schwierigkeiten führten zur Entwicklung einer Vielzahl von Aminosäureschutzgruppen und Kupplungsmethoden, deren vorteilhafte Kombination als Strategie und Taktik einer Peptidsynthese bezeichnet wird[73].

Eine ausführliche Übersicht dieser Arbeitstechniken geben mehrere Standardwerke[74,75,76].

Die einzelnen Strategien lassen sich in drei große Gruppen einordnen.

Strategie I, die konventionelle Synthese, die den Aufbau von Peptidfragmenten und die sukzessive Verknüpfung dieser Fragmente zur Gesamteinheit vorsieht.

Strategie II, die Festkörpersynthese, bei der das Peptid stufenweise ohne Isolierung von Zwischenprodukten aufgebaut wird.

Strategie III, die Synthese mit Hilfe löslicher Polymerträger, die in vielerlei Hinsicht eine Kombination der Strategie I und II darstellt.

1.2. Die klassische Methode

Bei dieser Methode werden zunächst einzelne Untereinheiten, sogenannte Fragmente, synthetisiert, die nach vollständiger Reinigung zu immer größeren Einheiten verknüpft werden. Da die Zwischenprodukte jedesmal gereinigt werden, müssen die Reaktionsumsätze nicht quantitativ sein. Von Vorteil ist die leichte Reinigung des Endproduktes und die zuverlässige Synthese der einzelnen Fragmente. Andererseits machen die vielen Reinigungsschritte diese Methode äußerst zeitaufwendig und kostspielig. Trotzdem wurden so viele biologisch aktive Peptide dargestellt[77,78].

1.3. Die Merrifield-Methode

Bei dieser Methode wird die C-terminale Aminosäure über eine Benzylesterbindung an einen unlöslichen Polystyrolträger fixiert. Dann erfolgt stufenweise der Aufbau zum Peptid. Die aktivierten,N-geschützten Aminosäuren werden in großem Überschuß eingesetzt und können nach Beendigung der Kupplungsreaktion leicht durch Waschen und Filtrieren vom unlöslichen Träger abgetrennt werden.

Die universelle Anwendbarkeit dieser Methode wird jedoch sehr stark eingeschränkt, da bei der schwierigen Erreichbarkeit annähernd quantitativer Kupplungen, in Verbindung mit dem Verzicht auf Isolierung und Reinigung der Zwischenprodukte, ein hoher Anteil an Fehlsequenzen entsteht[79], die wegen ihrer Ähnlichkeit vom gewünschten Produkt nicht mehr abgetrennt werden können.

Diese methodischen Nachteile führen dazu, daß bereits Oligopeptide nur in Gemischen unterschiedlicher Kettenlängen erhalten und somit nicht für pharmazeutische oder therapeutische Zwecke verwendet werden können.

1.4. Die Liquid-Phase-Methode

Dieses von E. Bayer und M. Mutter[80] beschriebene Verfahren zur Peptidsynthese stellt eine Verknüpfung der Vorteile der Solid-Phase-Methode und der konventionellen Peptidsynthese dar. Als Träger dient bei diesem Verfahren Polyethylenglykol (PEG), dessen endständige Hydroxylgruppen esterartig mit der C-terminalen Aminosäure verknüpft sind. Aufgrund der guten solubilisierenden Eigenschaften des Polyethylenglykols kann in homogener Lösung gearbeitet werden, sodaß nahezu alle Kupplungsmethoden und Schutzgruppen zur Anwendung kommen können. Außerdem läßt sich das Peptidpolymer auf einfache Weise kristallin ausfällen[81], so daß überschüssige niedermolekulare Verbindungen meist leicht ausgewaschen werden können. Der Peptidaufbau erfolgt stufenweise und ohne Zwischenreinigung. Ein Nachteil, der jeder schrittweisen Trägersynthese anhaftet, gilt allerdings auch für die Liquid-Phase-Methode: ein vollständiger Kupplungsumsatz ist auch mit Nachkupplungen oft nur schwer zu erreichen. Allerdings stellen gegenüber der Solid-Phase-Methode einfacher und reproduzierbarer durchzuführende Umsatzkontrollen[82] einen wichtigen Fortschritt dar. Die Liquid-Phase-Methode eignet sich somit sehr zur schnellen Darstellung von Polyaminosäuren und sequenzpolymeren Peptiden[80,83], die als Modelle für physikalische und biologische Untersuchungen aufgebaut werden sollen.

1.5. Taktik der Synthese

Unter der Taktik versteht man die Wahl der Schutzgruppen und Kupplungsmethoden.

Die Blockierung nur weniger, an der Reaktion nicht beteiligter funktioneller Gruppen läßt im Verlauf der Synthese nicht so schnell Löslichkeitsprobleme auftreten, kann aber eher zu unerwünschten Nebenreaktionen führen. Während man-

che Schutzgruppen nach jedem Kupplungsschritt abgespalten werden müssen, sollen andere bis zum Ende der Synthese bleiben.

Dieser Problematik ist schon in vielen Arbeiten nachgegangen worden. Schutzgruppen für die verschiedensten Reaktionsbedingungen wurden entwickelt. Jedoch kann dieses Gebiet noch lange nicht als abgeschlossen betrachtet werden, weil neue Synthesen immer wieder neue Probleme aufwerfen.

Eine umfangreiche Übersicht über alle gebräuchlichen Schutzgruppen findet sich in der angegebenen Literatur [74,75,76].

Die am häufigsten angewandten Verknüpfungsverfahren zur Bildung einer Peptidbindung sind die DCC-Methode[84], die Methode gemischter Anhydride[85,86] und die Azid-Kupplung[87].

2. Synthese der Testpeptide

Um das Verhalten der neuen Schutzgruppe (vgl. 5.) in der Peptidsynthese zu prüfen, wurden zwei Peptide dargestellt: H-L-Ala-Gly-OH und H-L-Pro-L-Leu-Gly-NH_2.

Das Dipeptid H-Ala-Gly-OH wurde rein zufällig ausgewählt, während H-L-Pro-L-Leu-Gly-NH_2 aufgrund seiner biologischen Aktivität[97-108] von großem Interesse erscheint. Vor allem im Hinblick auf die beabsichtigte Prüfung der biologischen Aktivität der Derivate (PChd)-L-Pro-L-Leu-Gly-NH_2, (PChd)-L-Leu-Gly-NH_2 und weiterer durch die (PChd)-Gruppe geschützte Derivate wurde die Darstellung dieses Tripeptids vorgenommen.

2.1. Synthese von L-Alanyl-glycin

Zunächst wurde (PChd)-L-Ala-OEt auf elektrochemischem Weg nach der in Kap. III beschriebenen Methode dargestellt. Die Verseifung zum (PChd)-L-Ala-OH konnte in Methanol mit 1 N NaOH innerhalb 2 Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

Das kristalline (PChd)-L-Ala-OH wurde anschließend nach der DCC-Methode in Gegenwart von äquimolaren Mengen 1-Hydroxybenzotriazol mit H-Gly-OMe·HCl und N-Methylmorpholin gekuppelt.

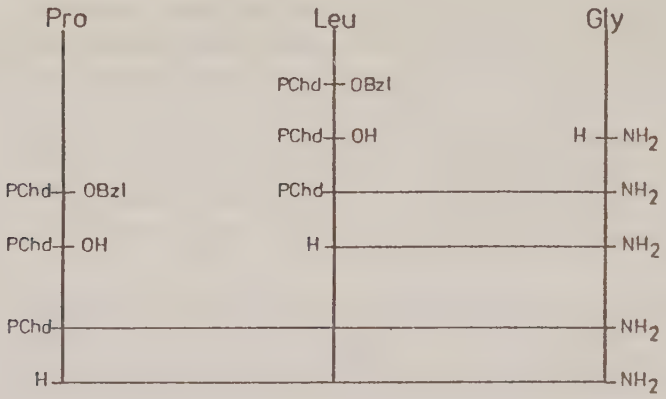
Das vollgeschützte Dipeptid (PChd)-L-Ala-Gly-OMe wurde wieder mit 0.1 N NaOH in Methanol/Wasser (4:1) verseift.

Die Abspaltung der PChd-Gruppe durch katalytische Hydrierung an Pd/C in Methanol lieferte das freie Dipeptid in 86 %-Ausbeute.

$$\text{(PChd)-L-Ala-OH} + \text{H-Gly-OMe} \xrightarrow{\text{DCC/HOBt}} \text{(PChd)-L-Ala-Gly-OMe}$$

$$\xrightarrow[2.\ H_2/Pd/C]{1.\ 0.1\ N\ NaOH/CH_3OH} \text{H-L-Ala-Gly-OH} + \underline{\underline{1b}}$$

2.2. Synthese von L-Proly-L-leucyl-glycinamid



Zur Synthese des Tripeptides Pro-Leu-Gly-NH_2 wurde schrittweise zunächst das Dipeptid Leu-Gly-NH_2 hergestellt. Ausgehend vom Phenol 1b und H-L-Leu-OBzl wurde elektrochemisch (PChd)-L-Leu-OBzl in 89 %-Ausbeute synthetisiert. Der Verseifungsschritt mit 1 N NaOH in Methanol zum (PChd)-L-Leu-OH erwies sich als sehr langsam. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur konnte nur eine Verseifung zu 60 % festgestellt werden.

Die Verknüpfung von (PChd)-L-Leu-OH mit Gly-NH_2 nach der DCC/HOBt-Methode verlief erwartungsgemäß und ergab in 85 %-Ausbeute das Dipeptid (PChd)-L-Leu-Gly-NH_2, das nach der Aufarbeitung und der Umkristallisation aus Ether/Petrolether 30-50°C als weißes Pulver ausfiel und mittels ^{13}C-NMR und Aminosäureanalyse identifiziert wurde. Die Abspaltung der Oxocyclohexadienylgruppe mit TFA/CH_2Cl_2 (1:1) ergab nach 30 min quantitativ Leu-Gly-$NH_2 \cdot CF_3COOH$, das mit Ether ausgefällt und vom Phenol 45 getrennt wurde.

(PChd)-L-Pro-OH erhält man wieder auf elektrochemischem Weg aus dem Phenol 1b und H-L-Pro-OBzl und anschließende Ver-

seifung des (PChd)-L-Pro-OBzl. Hierbei zeigte sich wieder, daß der Verseifungsschritt sehr langsam und unvollständig verläuft (57 %-Ausbeute nach 12 Stunden bei Raumtemperatur in CH_3OH/1 N NaOH). Die Kupplung von (PChd)-L-Pro-OH mit H-Leu-Gly-$NH_2 \cdot CF_3COOH$ nach der DCC/HOBt-Methode in Gegenwart von N-Methylmorpholin führte in 75 %-Ausbeute zum Tripeptid (PChd)-L-Pro-L-Leu-Gly-NH_2.

Die Abspaltung der Oxocyclohexadienylgruppe durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Pd/C-Katalysator (10 %) liefert das Tripeptid H-L-Pro-L-Leu-Gly-NH_2 in 85 %iger Ausbeute.

2.3. Diskussion

Wie aus Kap. III hervorgeht, läßt sich die Aminogruppe der Aminosäureester elektrochemisch schützen. Dafür eignet sich am besten die 1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien(1,4)-yl-gruppe, da die Einführung in hoher Ausbeute und die Abspaltung unter sehr milden Bedingungen verläuft. Die PChd-Gruppe zeichnet sich durch hohe Selektivität aus. Die Einführung gelingt ausgehend von dem stabilen und leicht handzuhabenden Phenol 1b unter neutralen Bedingungen und im wasserfreien Medium.

Die Abspaltung läßt sich mit TFA/CH_2Cl_2 quantitativ durchführen, wobei aus der Schutzgruppe wieder das Phenol 45 entsteht, das von dem Aminosäurerest leicht zu trennen ist. Unter diesen Bedingungen wird die Benzyloxycarbonylgruppe nicht abgespalten[75]. Weiterhin ist die neue Schutzgruppe gegen Basen, Essigsäure und Salzsäure bei Raumtemperatur resistent, so daß die Möglichkeit besteht, andere ebenfalls vorhandene Schutzgruppen gesondert abzuspalten.

Eine Abspaltung der (PChd)-Gruppe unter reduktiven Bedingungen ist auch in Gegenwart von Pd/C in Methanol möglich, wobei die PChd-Gruppe zum Ausgangsphenol reduziert wird,

das von der Aminosäure leicht abgetrennt und für weitere Schutzreaktionen wieder verwendet werden kann.

Damit ist die selektive Verwendung neben der BOC-Gruppe, Benzyloxycarbonyl, Benzylether und Benzylester-Schutzgruppen möglich. Dabei ist je nach der gewünschten Kupplungsrichtung die acidolytische oder die hydrogenolytische Abspaltungsmethode zu wählen. Einen weiteren Vorteil bietet die PChd-Gruppe gegenüber den bisher meist verwendeten Schutzgruppen in der Möglichkeit, durch diese Gruppe geschützte Aminosäure- bzw. Peptidderivate mit UV-Licht zu detektieren. Vor allem zur Kontrolle von Reaktionsabläufen dürfte die UV-Detektion zusätzlich von Nutzen sein. Hier ist an die Liquid-Phase-Methode zu denken, wo nach jedem Kupplungs- bzw. Abspaltungsschritt eine Kontrolle des Umsatzes notwendig ist.

2.4. Struktur der isolierten Verbindungen

2.4.1. PChd-L-Leu-OBzl und PChd-L-Pro-OBzl

Die para-chinolide Struktur dieser Verbindungen läßt sich aus den ^{1}H-NMR-Spektren allein nicht eindeutig erkennen. Die Vinylprotonen des Chinolidensystems sind infolge des chiralen Zentrums am C_{α} der Aminosäure magnetisch nicht äquivalent und zeigen die bisher mehrfach beobachtete AB-Aufspaltung (J=3Hz). Diese ist beim Prolinderivat am stärksten ausgeprägt.

Dasselbe gilt für die Signale der tert.-Butyl-Protonen. Die stärkere Auswirkung der magnetischen Nichtäquivalenz beim Prolin-Derivat konnte durch das starre Pyrrolidingerüst verursacht werden. In der gleichen Weise macht sich dieser Effekt in den ^{13}C-NMR-Spektren bemerkbar. Während PChd-L-Leu-OBzl nur die Aufspaltung der Signale für C-2/4 zeigt, beobachtet man bei PChd-L-Pro-OBzl zusätzlich die Aufspaltung der Signale von C-1/5 und C-7/9 bzw. C-8/10.

Im gekoppelten Spektrum von PChd-Leu-OBzl (Abb.6.2) spalten die Signale von C-2 und C-4 jeweils zu Dubletts auf ($^{1}J_{C-H}$=160Hz), die aufgrund der Kopplung von C-2 mit H-4 und C-4 mit H-2 nochmals in Dubletts aufspalten ($^{3}J_{C-H}$= 5.3Hz). Für C-1/5 erhält man durch Kopplung mit den weiter entfernten Protonen nur ein enges Multiplett.

Die übrigen Signale konnten durch Vergleich mit dem Spektrum von PChd-Aib-OEt und den bekannten Werten für den Aminosäurerest[113] zugeordnet werden, wobei die Zuordnung der Resonanzen der C-Atome des Benzyl- und des Phenylrestes in 3-Stellung aufgrund von Überschneidungen der Signale jedoch offen bleiben muß.

Eine eindeutige Bestätigung der p-chinoliden Struktur ist durch die Shiftlage des Signals von C-6 (186.1 bzw. 186.3 ppm) und die charakteristische Triplettaufspaltung im voll-

gekoppelten Spektrum von PChd-L-Leu-OBzl gegeben (Abb.6.2).

Zusätzlich sprechen die IR-Spektren mit den charakteristischen Doppelbanden bei 1661/1639 cm^{-1} und der Carbonylbande der Estergruppe bei 1728 bzw. 1705 cm^{-1} für die p-chinolide Struktur.

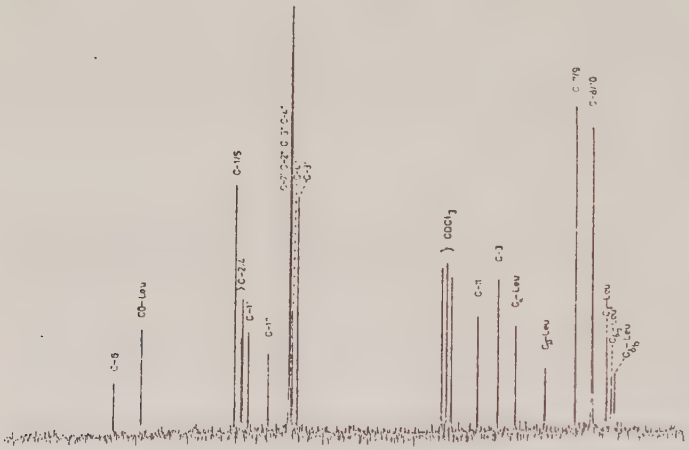


Abb. 6.1. zeigt das ^{13}C-NMR-Spektrum von PChd-Leu-OBzl

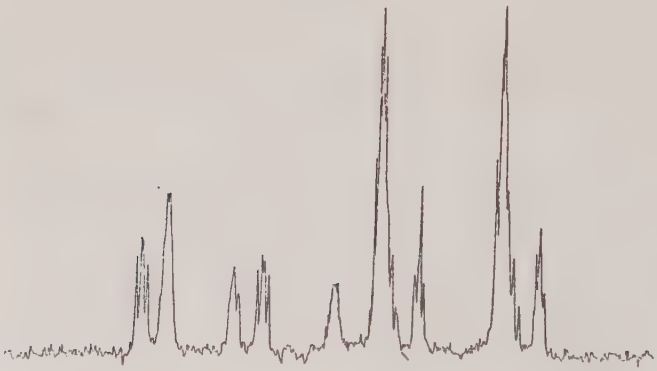


Abb. 6.2. zeigt das gekoppelte Spektrum von PChd-Leu-OBzl (Bereich 120-150 ppm)

2.4.2. PChd-L-Leu-OH und PChd-L-Pro-OH

Auch in diesem Fall führt das optische aktive Zentrum zur Aufspaltung der Signale der tert. Butylgruppen und der Vinylprotonen des chinoliden Systems.

Sowohl in den ^{1}H- als auch in den ^{13}C-NMR-Spektren ist diese Aufspaltung klar erkennbar, wenn auch bei PChd-L-Leu-OH teilweise schwächer ausgeprägt als bei PChd-L-Pro-OH. Durch Vergleich mit den ^{13}C-NMR-Spektren von PChd-L-Leu-OBzl und PChd-L-Pro-OBzl sind die ^{13}C-Signale gut zuzuordnen. Lediglich die Signale für C-1/5, C-2/4 und C-1' sind aufgrund der auftretenden Verschiebungen nicht mit der gewünschten Sicherheit festzulegen.

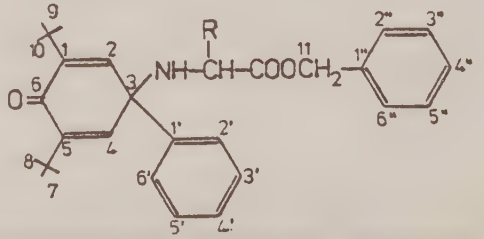
Bemerkenswert ist die Feststellung, daß die durch das chirale Zentrum bewirkte Aufspaltung der Signale in diesen beiden Fällen stärker ausgeprägt ist als bei PChd-L-Leu-OBzl bzw. PChd-L-Pro-OBzl.

2.4.3. PChd-L-Leu-Gly-NH_2 und PChd-L-Pro-L-Leu-Gly-NH_2

Die Struktur der beiden Peptide wurde hauptsächlich durch die ^{13}C-NMR-Spektren bewiesen.

Durch Vergleich mit den ^{13}C-NMR-Spektren der übrigen Derivate und Aufnahme des gekoppelten Spektrums im Fall von PChd-L-Leu-Gly-NH_2 ist die Zuordnung der Signale gut gesichert. Die durch die Chiralitätszentren der Peptidkette bedingte Aufspaltung der Signale von C-1/5, C-2/4 und C-7/9 bzw. C-8/10 ist gut erkennbar und teilweise ausgeprägter als bei den übrigen Derivaten.

	Phd-Leu-OBzl	PChd-Leu-OH	PChd-Pro-OBzl	PChd-Pro-OH	Pchd-Leu-Gly-NH_2	PChd-Pro-Leu-Gly-NH_2
C-6	186.1	189.7	186.3	189.3	185.8	186.0
C-1/5	146.1	147.1/146.8	148.6/145.7	150.7/146.8	148.0/146.5	149.7/145.7
C-2/4	143.9/144.3	143.2/142.9	143.5/138.8	141.6/135.4	142.7/141.6	143.1/136.8
C-3	60.1	60.2	63.4	63.3	60.6	63.1
C-7/9	34.8	34.9	35.3/ 34.8	35.3/ 34.9	34.8/ 34.6	35.3/ 34.6
C-8/10	29.4	29.4	29.8/ 29.3	29.7/ 29.1	29.4/ 29.1	29.7/ 29.0
C-1'	142.0	141.6	142.2	140.1	142.5	141.4
C-2'	128.7	128.8	128.7	129.1	129.0	128.9
C-3'	126.0	125.8	127.2	126.6	126.1	127.0
C-4'	127.7	127.8	127.6	128.3	128.0	127.8
C-11	66.7		66.4			
C-1"	135.4		135.9			
C-2"	128.3		128.3			
C-3"	128.7		128.7			
C-4"	128.5		128.6			
C_α-(Leu)	54.4	54.7			56.1	50.6
C_β-(Leu)	44.7	44.3			44.6	43.0
C_γ-(Leu)	24.6	24.8			24.7	24.9
$C_{\delta a}$-(Leu)	23.1	23.0			23.3	23.0
$C_{\delta b}$-(Leu)	21.9	22.0			22.1	22.0
C_α-(Pro)			60.7	61.9		62.5
C_β-(Pro)			32.1	31.7		32.5
C_γ-(Pro)			25.4	25.5		25.3
C_δ-(Pro)			48.8	49.3		48.9
C_α-(Gly)					42.3	42.6
CO(Pro)			175.7	175.4		172.7
CO(Leu)	177.1	181.5			176.3	175.2
CO(Gly)					170.7	170.8



3. Peptidsynthese mit 2-Hydroxyphenylestern

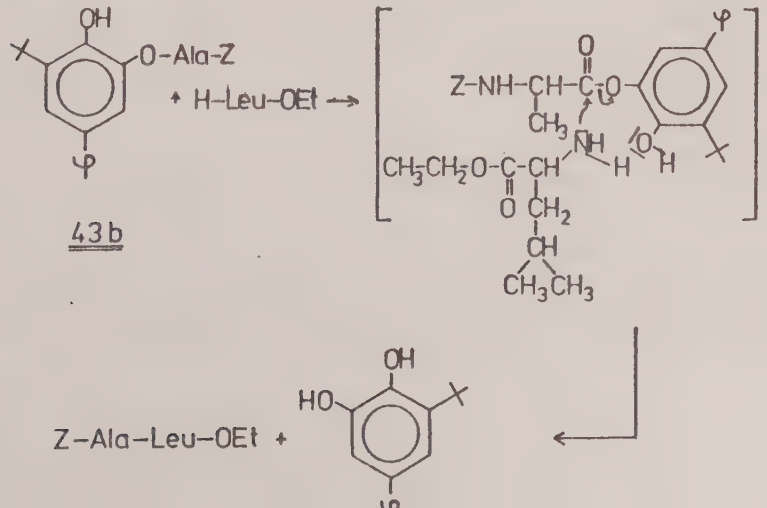
Die bei der Umsetzung der o-Chinolester 29 und 31 mit TFA/CH_2Cl_2 entstandenen N-(Z)-Aminosäure-o-hydroxyphenylester 41 und 42 stellen als o-Hydroxyphenylester Aktivester dar.

Die Verwendung der Aktivester in der Peptidsynthese ist bereits beschrieben[88]. Die chemische Darstellung aus Brenzcatechin und N-Acylaminosäure ist wegen der Gefahr, daß beide Hydroxy-Funktionen reagieren, auf einige wenige Beispiele beschränkt[89]. Meistens muß der Umweg über die 2-Benzyloxyphenylester beschritten werden[89].

Im Fall der neuen substituierten o-Hydroxyphenylester kommen nur die Derivate 42b und 43b für die Peptidsynthese in Frage, da die übrigen Derivate nur in geringen Ausbeuten erhalten werden können (siehe Kap. III).

Im Fall des N-(Z)-Alanin-2-hydroxyphenylesters 43b konnte die Fähigkeit, Aminokomponenten zu addieren, bestätigt werden. Setzt man 43b mit H-Leu-OEt·HCl in Dichlormethan in Gegenwart von äquimolaren Mengen N-Methylmorpholin 12 Stunden bei Raumtemperatur um, so erhält man in 82 %-Ausbeute das Dipeptid Z-L-Ala-L-Leu-OEt.

Aus dem Hydroxyphenylrest entstand 3-tert.-Butyl-5-phenylbrenzcatechin, das vom Dipeptid durch Säulenchromatographie getrennt wurde.



4. Racemisierungstest

Für PChd-L-Leu-Gly-NH_2, PChd-L-Pro-L-Leu-Gly-NH_2 und Z-L-Ala-L-Leu-OEt wurden Racemisierungstests[+)] nach der gaschromatographischen Methode zur Konfigurationsbestimmung von Aminosäuren[116)] durchgeführt. Nach Hydrolyse und Derivatisierung zu N-Pentafluorpropionyl-aminosäure-isopropylester wurde an der chiralen Phase N-Propionyl-L-valin-tert.-butyl-amid-polysiloxan eine Enantiomerentrennung durchgeführt. Es ergaben sich folgende Anteile an D-Aminosäuren:

PChd-Leu-Gly-NH_2:	0.89%	D-Leu
PChd-Pro-Leu-Gly-NH_2:	2.2 %	D-Pro ; 1.5 % D-Leu
Pro-Leu-Gly-NH_2:	2.3 %	D-Pro ; 1.6 % D-Leu
Z-Ala-Leu-OEt:	1.0 %	D-Ala ; 1.6 % D-Leu

Die durch Hydrolyse und Derivatisierung verursachte Racemisierung wurde mit Hilfe reiner L-Aminosäuren ermittelt:

1.6 % D-Ala ; 1.5 % D-Leu ; 3.2 % D-Pro.

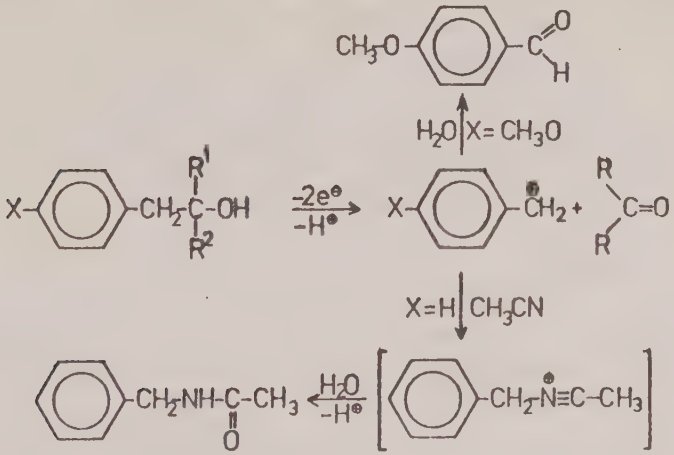
Es läßt sich somit feststellen, daß die durch Synthesebedingungen verursachte Racemisierung vernachlässigbar klein ist.

[+)] Herrn G.J. Nicholson, Tübingen, danke ich für die gaschromatographische Durchführung des Racemisierungstets.

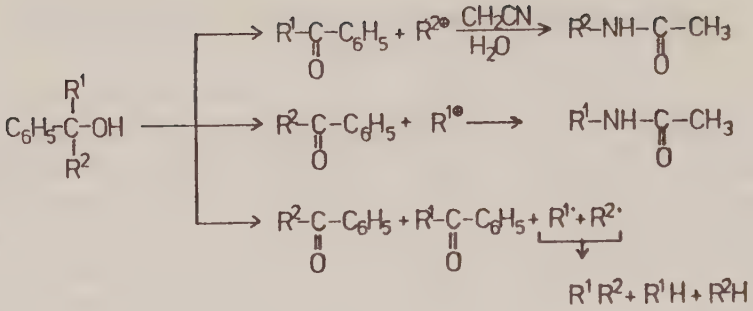
V. ELEKTROCHEMISCHE SPALTUNG VON BENZYL-SCHUTZGRUPPEN

In Kap. III.3. haben die Versuche ergeben, daß die Abspaltung einer Schutzgruppe unter Beteiligung eines elektrochemischen Schrittes erfolgt. Daher soll in diesem Abschnitt auch untersucht werden, ob man andere Schutzgruppen direkt durch elektrochemische Oxidation ablösen kann.

Wie die Untersuchungen im Rahmen der Diplomarbeit[54] gezeigt haben, lassen sich Benzyl- und 4-Methoxybenzylgruppen durch anodische Spaltung einer C-C-Bindung entfernen. Dabei führte die anodische Oxidation am Beispiel der tert. Alkohole zur Spaltung des Moleküls.

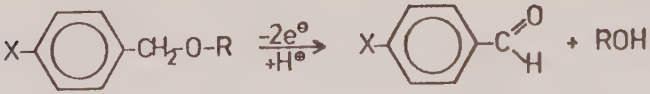


Die elektrochemische C-C-Spaltung war bisher im Fall der Alkylphenylcarbinole bekannt[55-56]. Dabei beobachtete man eine ähnliche Spaltung der Carbinole unter Bildung des Ketons und eines Restes R, der entweder mit CH_3CN und Wasser zum Acetamid reagiert oder dimerisiert.



Auch C-O-, C-N- und C-S-Bindungen lassen sich elektrochemisch spalten.

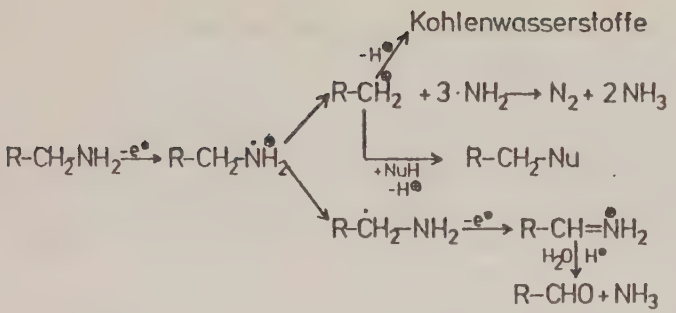
Am besten war bisher die C-O-Bindung im Fall der Benzyl- und 4-Methoxybenzylether untersucht worden[57-60]. Dabei entstehen die entsprechenden Alkohole und der Aldehyd.



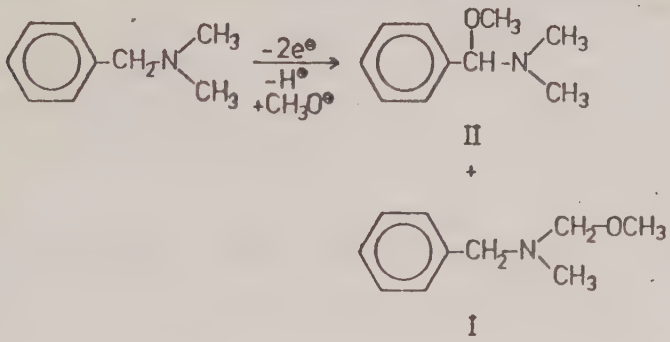
X = H, -O-CH_3

Eine praktische Anwendung fand diese Methode bei der Spaltung der Schutzgruppe von O-Benzyl- bzw. 4-Methoxybenzylgeschützten Alkoholen[61].

Aliphatische Amine lassen sich elektrochemisch oxidieren, wobei die Umsetzungen meistens unvollständig verlaufen. Es ist dabei zwischen primären und sekundären Aminen einerseits und tert.-Aminen andererseits zu unterscheiden. Während die tert.-Amine nur unter Aufnahme eines Protons die Ammoniumsalze bilden, werden die primären und sekundären Amine meistens abgebaut[62,63]. Dabei entstehen in wechselnden Mengen Ammoniumsalze, Aldehyde, Stickstoff und Kohlenwasserstoffe. Die Bildungstendenz dieser Produkte hängt von der Höhe des Oxidationspotentials und der Struktur des Amins ab.



Die anodische Oxidation[64] von N,N-Dimethylbenzylamin in Methanol/KOH zeigte, daß in diesem Fall bevorzugt Substitutionsprodukte gebildet werden. Dabei entstehen das Methoxymethylamin I und Methoxybenzylamin II im Verhältnis 4:1.



N-Benzylaminosäurederivate sollten als aliphatische sekundäre Aminderivate bei der anodischen Oxidation abgebaut werden. Um diese Möglichkeit der elektrochemischen Spaltung der Benzylgruppe zu prüfen, wurden N-Benzyl- bzw. 4-Methoxybenzylaminosäurederivate elektrochemisch oxidiert.

1. Anodische Oxidation von N-4-Methoxybenzyl- und Benzylaminosäuren

Da N-Benzylaminosäuren in organischen Lösungsmitteln keinerlei Löslichkeit zeigen, konnte nicht in den bisher verwendeten Elektrolyten gearbeitet werden (Acetonitril und Dichlormethan). Als brauchbar erwies sich ein Gemisch aus Acetonitril und Wasser (2;1).

Die präparative Elektrolyse in diesem Gemisch am Beispiel von 4-Methoxybenzylvalin in einer geteilten Zelle bei 1.8 V führte zwar zur Spaltung der 4-Methoxybenzylgruppe, die als Anisaldehyd und Anissäure nachgewiesen werden konnte. Das restliche Spaltprodukt, die Aminosäure, ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Dies läßt sich durch die Tatsache erklären, daß die im Laufe der Elektrolyse entstehende freie Aminosäure in dem wässrigen System als Zwitterion vorliegt. Eine solche Struktur läßt die Möglichkeit der oxidativen Decarboxylierung zu, die für das Nichtauffinden der Aminosäure verantwortlich sein könnte.

Aufgrund dieser Überlegung wurde ein weiterer Versuch durchgeführt, wobei durch Zusatz von Säure (konz. HCl) die Lösung stark sauer gemacht wurde. Unter diesen Bedingungen sollte die entstehende freie Aminosäure als Kation vorliegen und oxidativ schwer angreifbar sein.

Der Versuch bestätigte die Erwartung im Prinzip, obgleich die freie Aminosäure (Valin) nur durch die Ninhydrin-Reaktion nachgewiesen wurde. Eine Isolierung war wegen der geringen Mengen nicht möglich. Eine Kontrolle des pH-Wertes im Anodenraum während der Elektrolyse zeigt, daß nach einiger Zeit eine Neutralisation des Anolyten eintrat (vermutlich durch Wanderung der Protonen der Säure zur Kathode),

so daß die entstehende freie Aminosäure wieder als Zwitterion vorliegt und oxidativ angreifbar wäre.

Ein besseres Ergebnis konnte durch ständige Kontrolle des pH-Wertes des Anodenraumes und Zusatz von Säure (wässrige 40 % HBF_4) erzielt werden. Es zeigte sich, daß eine Spaltung der 4-Methoxybenzylgruppe stattgefunden hat. Als Spaltungsprodukte konnten Anisaldehyd, Anissäure und die Aminosäure nachgewiesen werden.

2. Anodische Oxidation von N-(4-Methoxybenzyl)alaninethylester

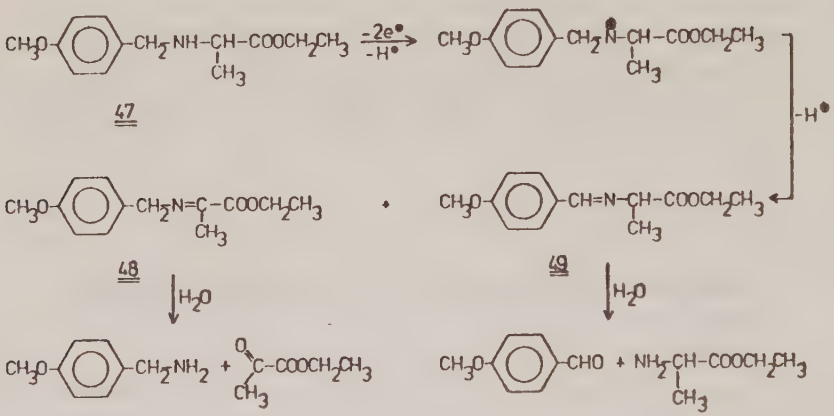
Da bei der elektrochemischen Oxidation der N-(4-Methoxybenzyl)aminosäuren zwar eine Spaltung der 4-Methoxybenzylgruppe möglich war, aber die freien Aminosäuren nur in sehr geringen Mengen nachgewiesen werden konnten, wurden für die nachfolgenden Umsetzungen ausschließlich vollgeschützte Aminosäurederivate eingesetzt.

Die N-(4-Methoxybenzyl)-aminosäureethylester zeigen ein sehr gutes Lösungsvermögen in Acetonitril und können so ohne Zusatz von Wasser elektrolysiert werden.

Am Beispiel des N-(4-Methoxybenzyl)-alaninethylesters wurden mit der cyclischen Voltammetrie die Oxidationspotentiale bestimmt. Im Bereich zwischen 0 und 2.0 Volt beobachtete man drei Oxidationspeaks: bei 1.05, 1.30 und 1.70 V (vs Ag/ 0.01 M $Ag^{\oplus}$).

Die präparative Elektrolyse bei 1.20 V in einer geteilten Zelle zeigte, daß auch hier eine Spaltung der 4-Methoxybenzylgruppen möglich ist. Es konnten Anisaldehyd und der Aminosäureester neben zwei weiteren Reaktionsprodukten beobachtet werden. Bei der Aufarbeitung wurde Anisaldehyd von den übrigen Reaktionsprodukten abgetrennt. Es blieb ein öliges Gemisch, das aufgrund der ^{1}H-NMR-Spektren aus dem Azomethin 48 und dem Anisylidenaminosäureester 49 bestehen

sollte, dessen Bildung wie nachstehend formuliert verlaufen könnte:



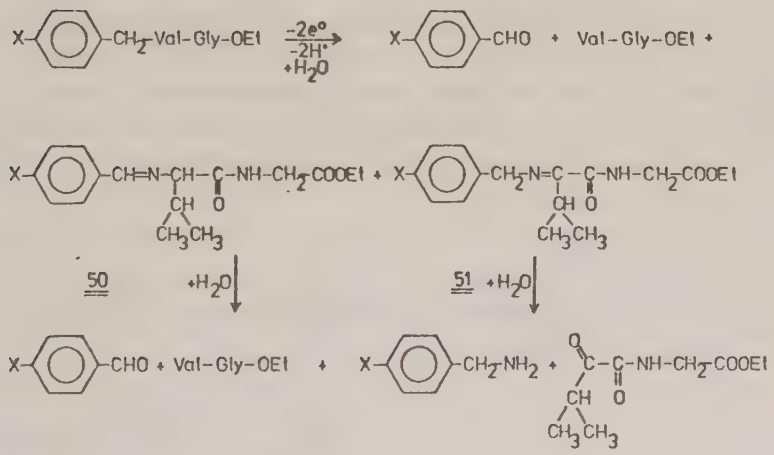
Der Anisylidenaminosäureester 49 kann wegen seiner leichten Spaltbarkeit schon während der Elektrolyse durch die entstehenden Protonen und das Restwasser zu Anisaldehyd und Alaninethylester hydrolysiert werden.

Da das Gemisch aus 48 und 49 nicht isolierbar war (erstarrt zu einer glasigen Masse beim Einengen, zerfließt aber an der Luft wieder), wurde es einer alkalischen und sauren Verseifung unterworfen. Dabei sollte aus dem Azomethin Anisaldehyd und Aminosäureester und aus dem Anisyliden 4-Methoxybenzylamin und Brenztraubensäureethylester entstehen.

Dies ließ sich auch experimentell bestätigen. Ähnliche Ergebnisse konnten bei der Elektrolyse des Testpeptides N-(4-Methoxybenzyl)-valylglycinethylester und N-Benzyl-valylglycinester bei 1.2 V in einer geteilten Zelle erzielt werden.

Neben dem Aldehyd und dem Dipeptid konnte wieder ein Gemisch vermutlich aus dem Benzyliden 50 und dem Azomethin 51 isoliert werden. Die alkalische und saure Hydrolyse des Gemisches liefert ein festes Produkt, das nur zum Teil aus dem Dipeptid besteht. Die Aminosäureanalyse dieses Gemisches

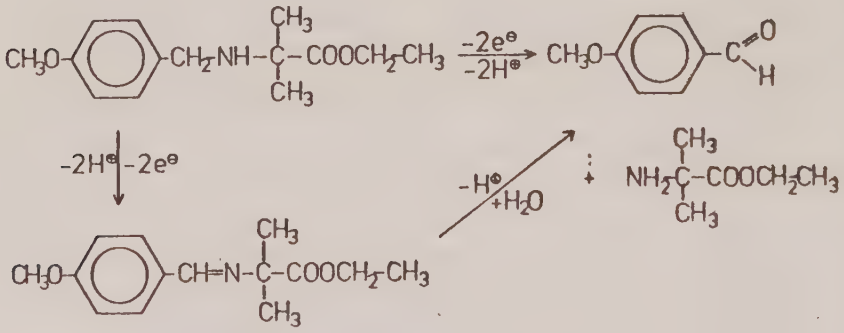
ergab, daß Glycin und Valin in einem Verhältnis von 2:1 stehen. Diese Zusammensetzung kann durch die Bildung von 50 und 51 erklärt werden.



Führt man die Elektrolyse bei einem Anodenpotential von 1.5 V durch, so stellt man fest, daß die Bildung des Anisaldehyds überwiegt, was auf einen anderen Mechanismus schließen lassen könnte. Eine Verbesserung der Gesamtbilanz der Spaltungsreaktion ließ sich dadurch nicht erzielen.

3. Direkte und indirekte anodische Oxidation

Da die elektrochemische Oxidation von N-(4-Methoxybenzyl)-alaninethylester und N-(4-Methoxybenzyl)-valylglycinethylester nicht zu befriedigenden Ergebnissen führte und zwei Spaltungsrichtungen möglich waren, wurde diesmal eine geschützte Aminosäure eingesetzt, die am C_α-Atom keine Wasserstoffatome enthält. Dadurch dürfte die Spaltung nur in einer Richtung verlaufen:



Dies ließ sich sowohl durch die Elektrolyse bei +1.2 V als auch bei +1.5 V bestätigen. Man erhält die Spaltprodukte Anisaldehyd (44.5 %) und α-Aminoisobuttersäure (41 %). Dabei stellte man fest, daß bei der Elektrolyse bei 1.2 V nur 1 F/Mol (die Hälfte der theoretischen Menge) verbraucht wurde und Ausgangsprodukt noch vorhanden war. Die Elektrolyse konnte trotz Pulsen und Änderung des Anodenmaterials nicht fortgeführt werden (schwache Stromstärke).

Im Gegensatz dazu konnte die Elektrolyse bei 1.5 V bis zum Durchfluß der theoretischen Strommenge durchgeführt werden. Dies hat allerdings zu keiner Verbesserung der Ausbeuten geführt. Wahrscheinlich setzt bei diesem Potential die Oxidation der Reaktionsprodukte schon ein.

Daraufhin wurden mehrere Versuche durchgeführt, die vollgeschützte Aminosäure indirekt bei tieferem Potential zu oxidieren. Hierzu eignet sich nach den Ergebnissen von Steckhan[65] das Tris-4-bromphenylamin.

Die Elektrolyse bei +900 mV in einer geteilten Zelle führte tatsächlich zur Spaltung der 4-Methoxybenzylgruppe in relativ guten Ausbeuten. Dabei stellte man fest, daß die Ausbeute an Anisaldehyd von der durchgeflossenen Strommenge und einer Zusatzbase (2,6-Lutidin, Na_2CO_3) abhängt. So erreicht man eine maximale Ausbeute (84 %) an Anisaldehyd und (53 %) an Aminosäure.

Das gleiche Ergebnis konnte bei der indirekten Oxidation von N-(4-Methoxybenzyl)-valylglycinethylester erzielt werden. Hier waren die Ausbeuten für Anisaldehyd 75 % und Dipeptid 47.5 %.

N-Benzyl-valyl-glycinethylester konnte nur in geringerer Ausbeute indirekt oxidiert werden.

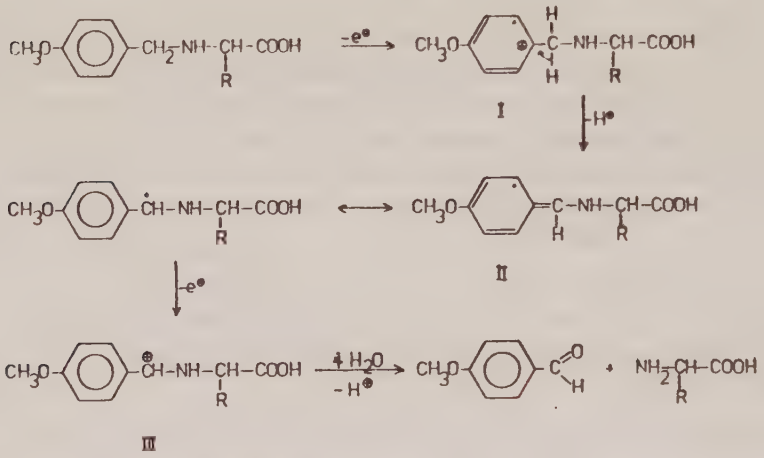
4. Mechanismus und Diskussion der Ergebnisse

4.1. Direkte Elektrolyse

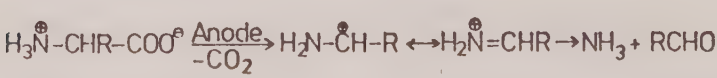
Das Voltammogramm des 4-Methoxybenzylvalins in Acetonitril/Wasser (0.1 M $NaClO_4$) zeigt nur einen Oxidationspeak bei 1.8 V, dessen Höhe unabhängig von der Konzentration an der geschützten Aminosäure ist. Dies würde bedeuten, daß dieser Peak hauptsächlich der Oxidation des Wassers entspricht.

Es ist allerdings denkbar, daß der Oxidationspeak der geschützten Aminosäuren unter demjenigen von Wasser liegt. Diese Annahme beruht auf der Tatsache, daß Verbindungen, die eine 4-Methoxybenzylgruppe enthalten, Oxidationspotentiale zwischen 1.4 V und 1.9 V zeigen (4-Methoxybenzylalkohol E_{ox} = 1.4 V, Anisol E_{ox} = 1.9 V)[67].

Es wäre hier zu erwarten, daß bei 1.8 V der erste elektrochemische Angriff am aromatischen Ring des 4-Methoxybenzylrestes erfolgt:



Auf die Bildung des Radikalkations I könnte eine Deprotonierung zum Radikal II erfolgen, das anschließend zum Kation III weiter oxidiert werden würde. Dies müßte bei der hohen Wasserkonzentration zum Anisaldehyd und der freien Aminosäure hydrolysiert werden. Die Aminosäure würde in diesem wässrigen Medium als Zwitterion vorliegen und könnte oxidativ angegriffen werden.

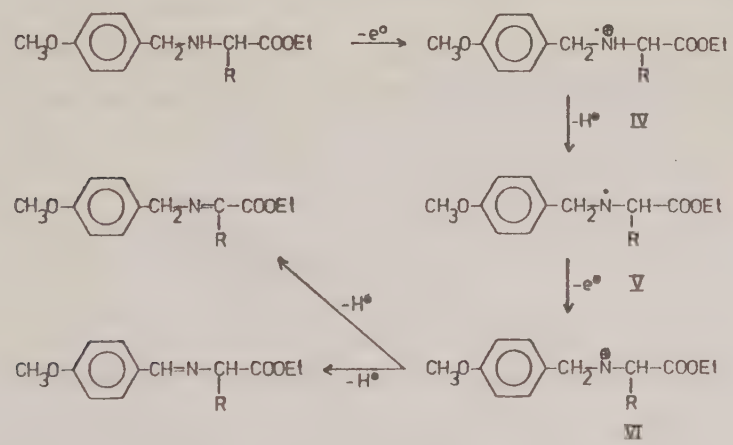


Im Fall der N-(4-Methoxybenzyl)-aminosäureester zeigt das Voltammogramm in Acetonitril/0.1 M $(Et)_4NClO_4$ im Bereich von 0.0 bis 2.0 Volt drei Oxidationspeaks: bei 1.05, 1.3 und 1.70 V.

Die Lage des ersten Oxidationspeaks deutet darauf hin, daß der erste elektrochemische Angriff am Stickstoff stattfindet. Die zweite Möglichkeit, der Angriff am aromatischen

Ring der 4-Methoxybenzylgruppe, scheidet von vornherein aus, da bei 1.0 V Verbindungen, die einen 4-Methoxybenzylrest tragen, nicht oxidativ angegriffen werden können. Der Bereich des ersten Oxidationspeaks entspricht eher dem Bereich, in dem sekundäre Amine oxidiert werden.

Betrachtet man den N-geschützten Aminosäureester als ein sekundäres Amin, so müßte analog dazu der erste Elektronenübergang durch Entzug eines Elektrones aus dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs zur Bildung des Radikalkations führen.



Unter Deprotonierung geht das Kationradikal IV zum Radikal V über, das leichter oxidierbar sein müßte. In einem zweiten Elektronenübergang würde sich dann das Kation VI bilden, das unter Abspaltung eines Protons aus dem benachbarten C-Atom stabilisiert werden könnte.

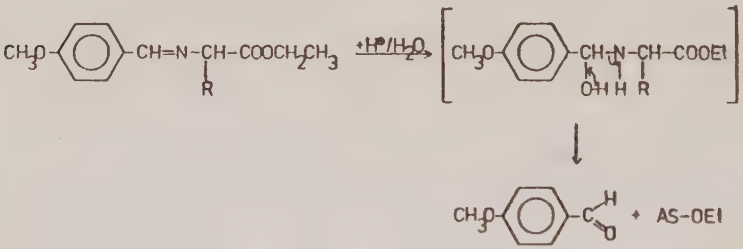
Prinzipiell können sich zwei verschiedene Azomethine bilden. Dies wurde durch die Produktverteilung bei der präparativen Elektrolyse bestätigt.

Der zweite Oxidationspeak läßt sich nicht eindeutig zuordnen. Die Produktverteilung der Elektrolyse bei +1.5 V gibt keinen Aufschluß darüber und zeigt nur, daß die Bildung des Anisaldehyds gegenüber derjenigen der oben erwähnten Azomethine überwiegt. Es ist allerdings wahrscheinlich, daß die-

ser Oxidationspeak von einem Folgeprodukt herrührt.

Der dritte Oxidationspeak dürfte der Oxidation des Folgeproduktes Anisaldehyd entsprechen, da dieser während der präparativen Elektrolyse entsteht und ein $E_{ox}(1/2)$ = +1.6 V (vs Ag/0.01 $Ag^{\oplus}$) besitzt. Auch die Beobachtung, daß nach beendeter Elektrolyse die Höhe des ersten Peaks abnimmt, während diejenige vom dritten Peak zunimmt, ist ein weiterer Beweis für diese Zuordnung.

Die Bildung des Anisaldehyds läßt sich aus der Reaktion des Azomethins 51 mit dem Restwasser erklären:



Da N-(4-Methoxybenzyl)-valylglycinethylester das gleiche Voltammogramm ergibt (mit drei Oxidationspeaks bei 1.05 V, 1.3 V und 1.7 V) und das Ergebnis der präparativen Elektrolyse mit dem des N-(4-Methoxybenzyl)-alaninesters übereinstimmt, dürfte auch hier der gleiche Mechanismus gelten.

4.2. Indirekte Oxidation

Die indirekte Elektrolyse zeichnet sich dadurch aus, daß man unterhalb des Potentials des Substrates elektrolysieren kann. Dies ist vor allem bei schwer zu oxidierenden oder zu reduzierenden Substraten von Vorteil, da dadurch meistens ungewünschte Nebenreaktionen ausgeschaltet werden können. In einem ersten reversiblen elektrochemischen Schritt wird

das eigentliche Elektronenübertragung-Reagens (Mediator) erzeugt. Anschließend wird das Substrat durch homogene Elektronenübertragung umgesetzt. Voraussetzung für eine erfolgreiche Umsetzung des Substrates ist ein irreversibler chemischer Schritt, der der Elektronenübertragung folgt.

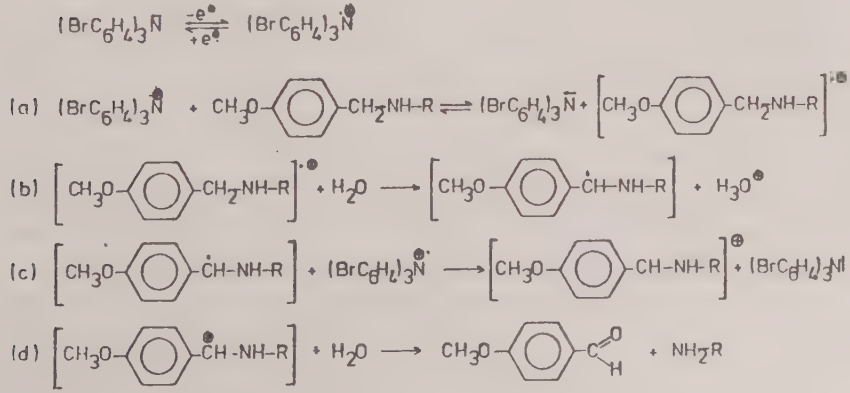
Dieser Reaktionstyp wurde in der Literatur vor allem bei der katalytischen Reduktion von Alkyl- und Arylhalogeniden mit Hilfe der elektrochemisch erzeugten Radikalanionen und Dianionen aromatischer Verbindungen beschrieben.

Über indirekte elektrochemische Reaktionen ist erst in letzter Zeit berichtet worden[67-72].

Eine vorteilhafte Anwendung stellt die Methode von E. Steckhan[65] dar, bei der die (4-Methoxybenzyl)-ether-Schutzgruppe durch homogene Elektronenübertragung unter oxidativen Bedingungen abgelöst wird. Als Elektronentransfer-Reagens (Mediator) diente das stabile Radikalkation von Tris-(4-bromphenyl)amin, das in einem reversiblen Einelektronenschritt elektrochemisch erzeugt werden kann.

Die Verwendung des Tris-(4-bromphenyl)-amins bei der Spaltung der 4-Methoxybenzylgruppe von N-geschützten Aminosäure- und Peptidestern brachte ähnlich gute Ergebnisse.

Für den Verlauf der Spaltungsreaktion in Acetonitril/Dichlormethan scheint auch hier der von Steckhan vorgeschlagene Mechanismus zu gelten:



Das Potential des Redoxpaares $(BrC_6H_4)_3N$ / $(BrC_6H_4)_3\dot{N}^{\oplus}$ ist etwa um 300 mV negativer als die Oxidationspotentiale des Aminosäure- und Peptidesters.

An welcher Stelle das Kationradikal die Ester angreift, kann aufgrund der Produktbildung nur vermutet werden. Da nur Anisaldehyd und die Aminosäure bzw. das Dipeptid als Spaltungsprodukte isoliert werden konnten, ist der Angriff auf die π-Elektronen des 4-Methoxybenzylrestes der wahrscheinlichste Schritt.

Weshalb die Ausbeute an Aminosäure bzw. Dipeptid im Gegensatz zum Anisaldehyd nicht 55 % übersteigt, ist zunächst nicht ersichtlich. Eine mögliche Ursache dafür könnte das gepufferte System sein. Unter den Elektrolysebedingungen konkurrieren der gebildete Aminosäureester bzw. der Dipeptidester und die zugefügte Base (Lutidin, Na_2CO_3) um die entstehenden Protonen beim Reaktionsschritt (d). Dadurch kann der Ester nicht vollständig protoniert und vor möglicher oxidativer Zersetzung geschützt werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde zunächst die anodische Oxidation des 2,4,6-Tri-tert.-butylphenols 1a und des 2,6-Di-tert.-butyl-4-phenylphenols 1b mit Hilfe der cyclischen Voltammetrie untersucht. Die Auswertung der Voltammogramme liefert die Peakpotentiale und läßt eine Aussage über den Mechanismus der anodischen Oxidation zu.

Im neutralen Eletrolytsystem erfolgt bei Potentialen zwischen +1000 mV und +1300 mV (vs. Ag/0.01 M Ag^+) zunächst die Bildung des Radikal-Kations 2, das mit dem Phenoxy-Radikal 3 im Deprotonierungsgleichgewicht steht.

Das neutrale Radikal 3 kann sowohl zum Phenoxenium-Kation 5 weiter oxidiert werden, als auch durch homogene Redoxreaktion mit Radikal-Kation 2 Phenol 1 und Phenoxenium-Kation 5 bilden.

Die präparative Elektrolyse der Phenole 1a und 1b bei kontrolliertem Anodenpotential in Gegenwart von Nucleophilen (Alkohole, Amine und Aminosäurederivate) liefert in jedem Fall Produkte, die sich ausnahmslos als Folge eines nucleophilen Angriffs auf das elektrochemisch erzeugte Phenoxenium-Kation 5 deuten lassen.

In Acetonitril und in Gegenwart von Alkoholen erhält man para-Chinolester als Additionsprodukte. Bei Zunahme der sterischen Hinderung am Alkohol (Isopropanol und tert.-Butanol) wird verstärkt die Bildung von Nebenprodukten bevorzugt (Chinole durch Addition des Restwassers und Benzoxazole als Folgeprodukte der Addition des Lösungsmittels Acetonitril). Beide Phenole zeigen dasselbe Verhalten und eignen sich besonders zum Schutz von primären und sekundären Alkoholen.

Amine und Aminoacetonitrile addieren sich in Acetonitril an das elektrochemisch erzeugte Phenoxenium-Kation, wobei para-Chinolamine und Folgeprodukte (Benzoxazole) der ortho-Chinolamine entstehen.

Auch Aminosäureester können unter den Bedingungen der potentialkontrollierten Oxidation an das Phenoxenium-Kation 5 addiert werden. Hierbei entstehen N-geschützte Aminosäureester der para-Chinaminreihe. In Acetonitril treten zusätzlich Produkte auf, die auf die Addition des Lösungsmittels in die para-Position zurückzuführen sind.

Auffallend ist der Unterschied in der Selektivität zwischen beiden Phenolen. Im Gegensatz zum Phenol 1a liefert das Phenol 1b bei der anodischen Oxidation in Dichlormethan in Gegenwart von Aminosäureestern in sehr guten Ausbeuten die N-(PChd)-Aminosäureester. Die Umsetzung verläuft ohne Racemisierung. Um die Anwendung dieser neuen Aminoschutzgruppe in der Peptidsynthese zu prüfen, wurden die Möglichkeiten der selektiven Abspaltung getestet.

Acidolytisch läßt sich die Oxocyclohexadienylgruppe mit Trifluoressigsäure-Dichlormethan (1:1) innerhalb kurzer Zeit (15-30 min) abspalten. Besonders vorteilhaft ist die katalytische Hydrierung an Pd/C (10%), da die Abspaltung nahezu quantitativ abläuft und die Schutzgruppe in der Ausgangsform (als Phenol) wieder erhalten wird. Dies ermöglicht die unmittelbare Wiederverwendung. Die Eignung der neuen Aminoschutzgruppe für die Peptidsynthese wurde am Beispiel der Darstellung eines Dipeptides und Tripeptides aufgezeigt.

Die anodische Oxidation der Phenole 1a und 1b in Gegenwart von N-geschützten Aminosäuren liefert ebenfalls para- und zusätzlich auch ortho-Chinolester. Im Fall des Phenols 1a überwiegt die Bildung der para-Chinolester, während das Phenol 1b je nach Art der N-geschützten Aminosäure bevorzugt ortho- oder para-Chinolester bildet.

Im Gegensatz zu den para-Chinolestern führt die Umsetzung der ortho-Chinolester mit Trifluoressigsäure zu 3,5-disubstituierten 2-Hydroxyphenylester, die als Aktivester zur Kupplung mit Aminokomponenten fähig sind.

Die Möglichkeit der elektrochemischen Abspaltung von Schutzgruppen wurde am Beispiel von N-Benzyl-aminosäureestern bzw. -peptidestern untersucht. Es zeigt sich, daß bei der direkten anodischen Oxidation neben der Spaltung der Benzylschutzgruppe teilweise der Abbau des Aminosäure- bzw. Peptidesters erfolgt. Vorteilhafter ist hier die indirekte elektrochemische Oxidation durch homogene Elektronenübertragung, die ohne Angriff auf die Aminosäure bzw. Peptidreste zur Abspaltung der Benzylgruppe führt.

VII EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeines

Die Ausbeuten beziehen sich auf die gereinigten Substanzen. Alle Schmelzpunkte werden mit der Apparatur nach Dr. Trottoli bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Elementaranalysen werden im Mikroanalytischen Labor der Chemischen Institute der Universität Tübingen durchgeführt. Die spektroskopischen Messungen erfolgen an folgenden Geräten:

Massenspektren	:	Varian MAT 711A
^{1}H-NMR-Spektren	:	Varian EM 360 (60 MHz)
		Bruker HFX 90 (90 MHz)
^{13}C-NMR-Spektren	:	Bruker WP 80
		Bruker HFX 90
UV-Spektren	:	Beckman Spektrophotometer Modell 24
IR-Spektren	:	Perkin Elmer 221

Für die elektrochemischen Untersuchungen werden folgende Geräte benutzt:

Cyclische Voltammetrie

am PAR-Electrochemistry System Model 170

Präparative Elektrolyse

mit dem High Power-Potentiostat Wenking Model HP 72, dem PAR Modell 373 und dem Wenking Double Pulse Control Generator Model DPC 72

Arbeitselektroden

Es werden in der Regel zylindrische Platin-Netze benutzt (Oberfläche ca. 15 cm^2). Für einige Umsetzungen findet eine Kohleplatte (Elektrographit EK 41, Fa. Sigri) als Arbeitselektrode Verwendung

Bezugselektroden

Es werden selbsthergestellte $Ag/Ag^{\oplus}$-Elektroden verwendet. Ein Silberstab taucht in eine 0.01 N Lösung von $AgNO_3$ in Acetonitril ein. Die Bezugselektrode wird von der Reaktionslösung durch eine Brücke getrennt, die mit einer G4-Sinterglasfritte versehen ist.

Leitsalze

Für die präparative Elektrolyse in Acetonitril wird das käufliche $NaClO_4$ der Firma Riedel-de-Haen bei 100°C getrocknet. Tetraethylammoniumperchlorat wird nach der Methode von H.O. House[101] aus $(C_2H_5)_4NBr$ und einer äquimolaren Menge 70 %iger Perchlorsäurelösung dargestellt. Das ausgefallene Perchlorat wird mehrfach aus bidestilliertem Wasser umkristallisiert. Anschließend wird bei 100°C 12 Stunden im Vakuum getrocknet.
Nach der gleichen Methode von H.O. House[101] wird Tetraethylammoniumfluoroborat aus einer wässrigen Lösung von $(C_2H_5)_4NBr$ (Merck) und einer äquimolaren Menge 40 %iger HBF_4-Lösung erhalten.

Lösungsmittel

Acetonitril der Firma Degussa wird wie folgt gereinigt:

1. Zu 1.5 l Acetonitril wurden 5 g P_2O_5 zugesetzt, anschliessend wird über eine lange Kolonne destilliert.
   Vorlauf: 50 ml Nachlauf: 100-150 ml
   Sdp. der Hauptfraktion: 82°C
2. Zugabe von 5 g NaH und nochmaliges Destillieren über eine lange Kolonne.
   Vorlauf: 50 ml Nachlauf: 100 ml
3. Zugabe von 5 g P_2O_5, über Nacht stehen lassen, dann destillieren über eine lange Kolonne.
   Vorlauf: 50 ml Nachlauf: 100 ml
   Sdp. der Hauptfraktion: 82°C

Gereinigtes Acetonitril wird über Molekularsieb 4Å aufbewahrt und vor jeder Elektrolyse über eine Al_2O_3-Säule (Neutral, Ak-

tivitätsstufe 1) gegeben.

Käufliches Dichlormethan wird über K_2CO_3 aufbewahrt. Zur Reinigung wird zwei Mal über P_2O_5 an einer langen Kolonne destilliert und kurz vor jeder Verwendung über eine Al_2O_3-Säule (Neutral, Aktivitätsstufe 1) gegeben.

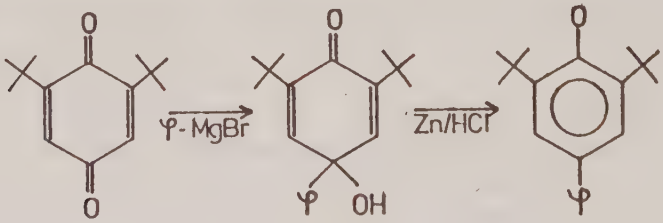
2. Darstellung der Ausgangsverbindungen

2,4,6-Tri-tert.-butyl-phenol 1a

Das technische Produkt wird aus Methanol zweimal umkristallisiert.
Fp: 129-130°C

2,6-Di-tert.-butyl-4-phenyl-phenol 1b

Ausgehend von 2,6-Di-tert.-butyl-benzochinon-(1,4) wird nach folgendem Schema das Phenol dargestellt:



Die Umsetzung von 24 g (0.11 mol) des p-Benzochinons 12 mit Phenylmagnesiumbromid in absol. Ether ergibt das Chinol 11b in 71 %iger Ausbeute.
Fp: 138-139°C (Lit.[102] 137-138°C)
Das Chinol 11b wird dann nach der Methode von A. Rieker und K. Scheffler weiterverarbeitet[95].
Ausbeute: 88 % Fp: 101-102°C (Lit. 100-101°C)

2,6-Di-tert.-butyl-4-n-propylaminophenol

a) 2,6-Di-tert.-butyl-hydrochinon

Durch Reduktion von 2,6-Di-tert.-butyl-p-benzochinon mit Sn/HCl
Ausbeute: 90 % Fp: 96-98°C (Lit.[103] 98.5-99.5°C)

b) 4.4 g (20 mmol) des Hydrochinons werden in 40 ml Petrolether 60-90°C suspendiert und mit 1.1 g (20 mmol) n-Propylamin versetzt. Die Mischung wird 24 h im offenen Kolben gerührt. Nach Abdestillieren des Petrolethers wird der rote ölige Rückstand in Ethanol aufgenommen und mit wässriger Natriumdithionit-Lösung reduziert. Dabei fällt ein weißer Niederschlag aus, der auf Zusatz von Wasser vollständig abgeschieden wird. Absaugen liefert ein weißes Pulver, das sich schnell an der Luft rot färbt. Zur Stabilisierung wird das 4-Aminophenol in Methanol mit HCl in das 4-Aminophenol-hydrochlorid überführt.
Ausbeute: 2.1 g (68 %) Fp: 206-208°C

^{1}H-NMR (CD_3OD): δppm = 1.04 (t, J = 7 Hz, CH_3); 1.44 (s, t-Bu) 3.32 (t, J = 7 Hz, CH_2); 7.36 (s, 3/5-H-Aryl)

Das Multiplett der Methylen-Protonen der n-Propylgruppe ist teilweise durch das Signal der tert.-Butyl-Protonen verdeckt.
IR (KBr): ν_{max} $\left[cm^{-1}\right]$ = 3630(OH), 2680 ($\geq NH_2^{\oplus}$, breit), 2955 (t-Bu)
$C_{17}H_{30}ClNO$ (299.9) MS: $M^{\oplus}$-36 = 263

Elementaranalyse: Ber.: C 68.09 H 10.00 N 4.67 Cl 11,82
Gef.: C 68.05 H 10.19 N 4.71 Cl 11.67

tert.-Butyloxycarbonyl- aminosäuren

BOC-Gly, BOC-L-Ala und BOC-Aib wurden freundlicherweise von Prof. Dr. G.Jung[+)] zur Verfügung gestellt.

Benzyloxycarbonyl-aminosäuren

Zu 0.1 mol Aminosäure, gelöst in 25 ml 4 N NaOH, tropft man unter Rühren und Eiskühlung 25 ml 4 N NaOH und 17.0g (0.1mol) Chlorameisensäure-benzylester gleichzeitig so langsam zu, daß die Lösung stets alkalisch bleibt.
Beim vorsichtigen Ansäuern mit halbkonz. HCl kristallisiert die N-acylierte Aminosäure.

Z - Gly : 13.0 g (65%) F_p : 123°C (Lit.[104] 120°C)
Z - Ala : 16.5 g (74%) F_p : 113°C (Lit.[104] 114-115°C)

Z-Aib scheidet sich beim Ansäuern als Öl ab, das in Essigester aufgenommen wird. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Entfernen von Essigester erhält man ein öliges Produkt, das aus Toluol/ Petrolether langsam kristallisiert.

Ausbeute: 17 g (72%) F_p: 75°C (Lit.[105] 78°C)

[+)] Prof. Dr. G.Jung, Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen

Darstellung der Aminosäureester und Aminosäurenitrile

Die freien Aminosäureethylester bzw. Aminosäurenitrile wurden aus den Hydrochloriden durch Neutralisation erhalten.

a) Aminosäureethylester-hydrochloride

Abgesehen von dem käuflichen Gly-OEt·HCl werden die Hydrochloride nach der Methode von Brenner et al. dargestellt[112]. 0.1 Mol Aminosäure werden in 200 ml abs. Ethanol suspendiert und im Eis/Kochsalzbad auf -10°C gekühlt. 0.11 Mol frisch destilliertes Thionylchlorid werden unter Kühlen so langsam zugetropft, daß die Temperatur nicht über -5°C ansteigt. Anschließend wird 12 Stunden gerührt, wobei in der Regel Auflösung der Aminosäure eintritt. Nach einer Stunde Erwärmen unter Rückfluß auf 50°C wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wird zweimal aus Ethanol/Ether umkristallisiert und über P_2O_5 getrocknet. Die Schmelzpunkte der Hydrochloride stimmen mit dem in der Literatur angegebenen Wert gut überein. Ausbeute 85-90 %.

b) 0.1 Mol des Hydrochlorids werden in 30-40 ml Ethanol gelöst, mit 0.1 Mol Triethylamin versetzt und bis zur Auflösung gerührt. Die Lösung wird mit 400 ml absol. Ether versetzt und im Eis/Kochsalz-Bad 1h gerührt. Das ausgefallene Ammoniumchlorid wird abfiltriert und Ether im Vakuum bei 20°C entfernt.

Der ölige Aminosäureethylester bzw. das Aminonitril wird durch Destillation in Hochvakuum gereinigt und bei -30°C aufbewahrt.

Ausbeute:	Gly-OEt	65 %	Kp_{10} = 43-44°C
	Ala-OEt	77 %	Kp_{10} = 46°C
	Aib-OEt	84 %	Kp_{10} = 48°C
	Aminoacetonitril	53 %	Kp_{15} = 58°C
	N-Methylaminoacetonitril	51 %	Kp_{10} = 62°C

L-Leucin-benzylester-4-toluolsulfonat

39.3g (0.3 mol) L-Leucin und 58.2g (0.3 mol) 4-Toluolsulfonsäure-monohydrat werden mit 180 ml Benzylalkohol und 100 ml Benzol unter langsamem Abdestillieren von Wasser und Benzol am Wasserabscheider 4h gekocht. Beim Erkalten der klaren Reaktionsmischung fällt das 4-Toluolsulfonat kristallin aus. Es wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und nach Trocknen im Vakuum aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.
Ausbeute: 89% F_p: 159°C (Lit.[115] 158-160°C)

L-Prolin-benzylester-hydrochlorid

Zu 150 ml Benzylalkohol gibt man im Laufe von 20 min bei -10°C unter Rühren zunächst 25g destilliertes Thionylchlorid und anschließend 11.4g (0.1 mol) L-Prolin. Man rührt 48h bei Raumtemperatur, engt die Reaktionslösung im Vakuum ein und versetzt den Rückstand mit 500 ml absol. Ether. Das kristalline Produkt wird abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet. Umkristallisieren aus Ethanol/Ether liefert reines L-Prolin-benzylester-hydrochlorid.

Ausbeute: 73% F_p: 147-149°C (Lit.[33] 148-149°C)

L-Leucin-benzylester und L-Prolin-benzylester

50 mmol L-Leucin-benzylester-4-toluolsulfonat oder L-Prolin-benzylester-hydrochlorid werden in 50 ml 5%-$NaHCO_3$-Lösung gelöst und mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Trocknen der organischen Phase mit Na_2SO_4 und Einengen im Vakuum liefert ein leicht gelbes Öl, das chromatographisch rein ist und für die elektrochemischen Umsetzungen direkt verwendet wird.

Ausbeute: L-Leucin-benzylester : 86%
L-Prolin-benzylester : 77%

N-Benzyl- und 4-Methoxybenzylaminosäure

Aus Anisaldehyd bzw. Benzaldehyd und Aminosäure im alkalischen Milieu und nachfolgende Hydrierung mit Natriumborhydrid nach der Methode von P.Q.J. Hellerbach und K. Vogler[106].

N-Benzylvalin:	Ausbeute = 79 %			Fp: 274°C (Zers.)
$C_{12}H_{17}NO_2$ (207.3)	Ber.	C 69.53	H 8.27	N 6.76
	Gef.	C 69.64	H 8.36	N 6.82
N-4-Methoxybenzylalanin:	Ausbeute = 82 %			Fp: 234°C (Zers.)
$C_{11}H_{15}NO_3$ (209.2)	Ber.	C 63.14	H 7.22	N 6.69
	Gef.	C 63.23	H 7.31	N 6.51
N-4-Methoxybenzylvalin:	Ausbeute: 76 %			Fp: 226°C (Zers.)
$C_{13}H_{19}NO_3$ (237.2)	Ber.	C 65.80	H 8.07	N 5.90
	Gef.	C 65.70	H 8.04	N 5.72

N-(4-Methoxybenzyl)alaninethylester

Aus N(4-Methoxybenzyl)alanin und Essigsäureethylester durch Umsetzung in Gegenwart von konz. Schwefelsäure analog der Herstellung von N-Acylaminosäureestern.
Ausbeute: 60 % leicht gelbes Öl

^{1}H-NMR (CCl_4): δ_{ppm} = 1.22 (d, J = 7 Hz, CH_3); 1.24 (t, J = 7 Hz, CH_3); 2.42 (s, breit, NH); 3.26 (q, J = 7 Hz, CH); 3.74 (s, OCH_3); 4.13 (q, J = 7 Hz, CH_2); 6.79 (d, J = 8 Hz, 2H-Aryl); 7.24 (d, J = 8 Hz, 2H-Aryl)
Die Signale der Methylenprotonen der MBzl-Gruppe sind durch andere Signale teilweise verdeckt.

$C_{13}H_{19}NO_3$ (237.2)	Ber.	C 65.80	H 8.07	N 5.90
	Gef.	C 65.56	H 8.22	N 5.83

N-(4-Methoxybenzyl)α-aminoisobuttersäureethylester

16.7 g (0.1 Mol) Aib-OEt·HCl werden in 150 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 11 g (0.1 Mol) Triethylamin versetzt. Nach Zugabe von 13.6 g (0.1 Mol) Anisaldehyd und 5 g Na_2SO_4 wird 24h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren und Abzie-

hen des Lösungsmittels wird in Ether aufgenommen und wieder eingeengt. Der ölige Rückstand wird in 100 ml Ethanol gelöst und mit 5.7 g (0.15 mol) $NaBH_4$ reduziert. Nach zweistündigem Rühren wird die Lösung eingeengt, 3 x mit Ether ausgeschüttelt und mit Na_2SO_4 getrocknet. Abziehen von Ether liefert ein leicht gelbes Öl, das noch Anisaldehyd enthält. Das Gemisch wird an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert. Ausbeute: 73 % farbloses Öl

^{1}H-NMR (CCl_4): δ_{ppm} = 1.24 (t, J = 6.6 Hz, CH_3); 1.27 (s, $2CH_3$); 1.78 (s, breit, austauschbar mit D_2O, NH); 3.48 (s, CH_2), 3.68 (s, CH_3O); 4.12 (q, J = 6.6 Hz, CH_2) 6.70 (d, J = 9 Hz, 2H-Aryl); 7.27 (d, J = 9 Hz, 2H-Aryl)

$C_{14}H_{21}NO_3$ (253.3) Ber. C 66.90 H 8.42 N 5.57
Gef. C 66.85 H 8.27 N 5.52

N-Benzyl- und N-4-Methoxybenzyl-valylglycinethylester

20 mmol N-Bzl-Val-OH oder N-MBzl-Val-OH werden in 20 ml Dichlormethan suspendiert, mit 2.78 g (20 mmol) H-Gly-OEt·HCl, 2.0 g (20 mmol) N-Methylmorpholin und 2.7 g (20 mmol) 1-Hydroxybenztriazol versetzt. Nach 30 minütigem Rühren bei 0°C wird mit 20 ml (20 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)-Lösung (c = 1 mol/l in Dichlormethan) versetzt und 1 h bei 0°C und 24 h bei Raumtemperatur gekuppelt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird abgenutscht und mit wenig Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wäscht man mit einer Lösung von Citronensäure (5 %), $NaHCO_3$ (5 %) und Wasser. Trocknen mit Na_2SO_4 und Einengen liefert ein schwach gelbes Öl, das mit Essigester/Petrolether 60-90°C zur Kristallisation gebracht wird.

a) Benzyl-D,L-valyl-glycinethylester
Ausbeute: 4.7 g (81 %) Fp = 79-81°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm}= 0.92 (d, J = 6 Hz, CH_3); 0.95 (d, J = 6 Hz, CH_3-Val); 1.27 (t, J = 7 Hz, CH_3-Val); 1.89 (s, breit, NH); 1.80-2.45 (m, C_β-H-Val); 3.03 (d, C_α-H-Val, J = 4 Hz);

3.75 (d, J = 4 Hz, $C_\alpha H_2$-Gly); 4.06 (d, J = 5 Hz, CH_2-Bzl); 4.22 (q, J = 7 Hz, CH_2-Ethyl); 7.33 (s, breit, C_6H_5) 7.78 (t, breit, NH)

$C_{16}H_{24}N_2O_3$ (292.4)	Ber.	C 65.72	H 8.27	N 9.58
	Gef.	C 65.48	H 8.19	N 9.49

b) 4-Methoxybenzyl-D,L-valyl-glycinethylester
Ausbeute: 5.5 g (86 %) Fp = 75-76°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm} = 0.92 (d, J = 6 Hz, CH_3-Val); 0.95 (d, J = 6 Hz, CH_3-Val); 1.27 (t, J = 7 Hz, CH_3); 1.80-2.45 (m, C_βH-Val); 2.61 (s, breit, NH); 3.00 (d, J = 4 Hz, C_αH-Val); 3.68 (d, $C_\alpha H_2$-Gly, teilweise durch andere Signale verdeckt); 3.76 (s, CH_3O); 4.04 (d, J = 5 Hz, CH_2-MBzl); 4.18 (q, J = 7 Hz, CH_2-Ethyl); 6.78-7.41 (m, 4H-Aryl); 7.86 (t, breit, NH)

$C_{17}H_{26}N_2O_4$ (322.4)	Ber.	C 63.33	H 8.12	N 8.69
	Gef.	C 63.25	H 8.41	N 8.45

3. Elektrochemische Oxidation der Phenole 1a und 1b

3.1. Cyclische Voltammetrie

Die Voltammogramme sind in $5 \cdot 10^{-4}$ - 10^{-3} M Konzentration in Acetonitril/ 0.1 M $(Et)_4NClO_4$ mit dem in Abb. 7 dargestellten Drei-Elektroden-System aufgenommen worden.
Als Anode und Kathode sind Platindrähte mit kleiner Oberfläche (0.3 mm^2) verwendet worden.

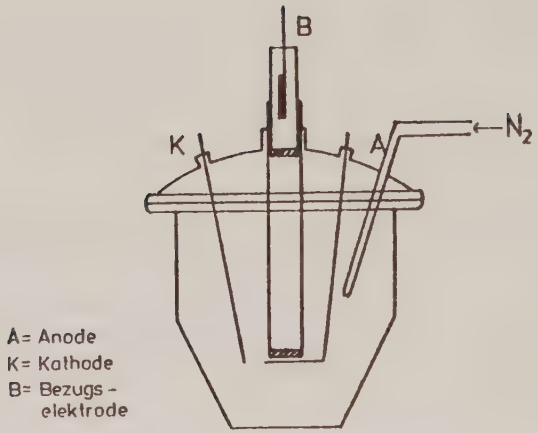


Abb. 7

3.2. Präparative Elektrolyse

3.2.1. Elektrolysegefäße

Die anodische Oxidation der Phenole 1a und 1b in Gegenwart von Nucleophilen mit Potentialkontrolle wird - von wenigen Ausnahmen abgesehen - in der Apparatur nach Abb. 8 durchgeführt, der seitliche Ansatz nimmt die Brücke mit der Bezugselektrode auf.

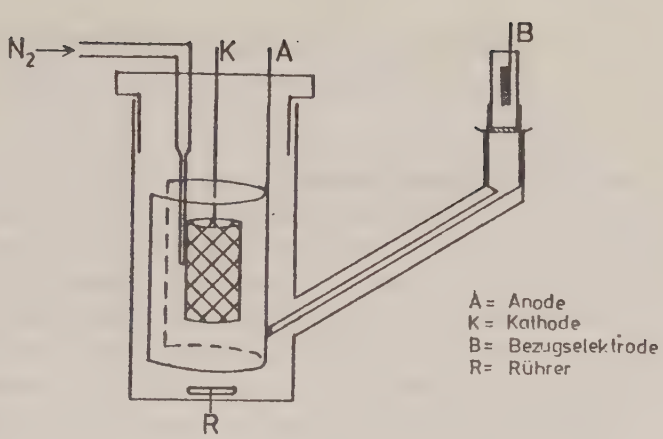


Abb. 8

Die N-Benzyl-aminosäuren bzw.-peptidester werden in einer selbstgebauten getrennten Zelle elektrolysiert. In ein 250 ml Becherglas werden die Anode (zylindrisches Platinnetz), der Kathodenraum (Tonzelle) und die Brücke mit der Bezugselektrode eingehängt (Abb. 9).

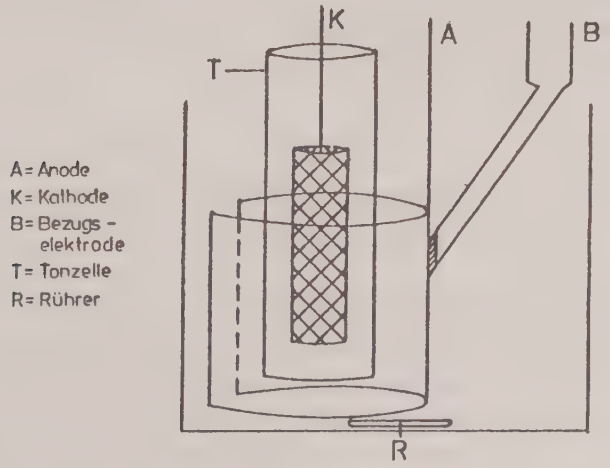


Abb. 9

3.2.2. Allgemeine Durchführung der Elektrolyse der Phenole 1a und 1b

5-10 mmol des Phenols 1a oder 1b werden in 150 ml Acetonitril oder Dichlormethan gelöst.
Als Leitsalz dient Natriumperchlorat (0.1 M) bei Verwendung von Acetonitril und Tetraethylammoniumfluoroborat (0.1 M) im Fall von Dichlormethan. Zugefügte Nucleophile weisen die zweifache (Aminosäurederivate) oder zehnfache (Alkohole, Amine) Konzentration auf. Zur Pufferung des Systems wird 2,6-Lutidin in zweifacher Konzentration zugesetzt.
Nach Sättigung der Lösung mit N_2 wird das bei den einzelnen Umsetzungen angegebene Anodenpotential gegen die Ag/Ag^+-Bezugselektrode eingestellt.
Die Elektrolyse wird solange fortgesetzt, bis der Strom auf einen konstanten niedrigen Wert abgesunken oder dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr festzustellen ist. Das Solvens wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand mehrfach mit Diethylether digeriert. Nach Abziehen des Ethers wird der Rückstand durch Umkristallisieren gereinigt oder über eine Kieselgelsäule (Machery-Nagel Kieselgel 60) aufgetrennt, wobei mit Petrolether/Dichlormethan-Gemischen zunehmender Polarität eluiert wird.

3.2.3. Elektrochemische Oxidation der Phenole 1a und 1b in Gegenwart von Alkoholen

Synthese von geschützten Alkoholen 6 - 10

5 mmol des Phenols 1a oder 1b, 50 mmol Alkohol und 1.07 g (10 mmol) 2,6-Lutidin werden in 150 ml Acetonitril/0.1 M $NaClO_4$ gelöst und bei +1200 mV unter N_2 an der Pt-Netzelektrode elektrolysiert. Dabei sinkt die Stromstärke innerhalb von 1-5 h von 750 mA auf 20 mA ab. Die Reaktion wird dann abgebrochen und die Lösung nach der allgemeinen Methode aufgearbeitet.

In Tabelle 1 und 2 sind die Ausbeuten sowie die analytischen und spektroskopischen Daten zusammengefaßt.

Tab. 1: Chinolether durch elektrochemische Oxidation der Phenole 1a und 1b in Gegenwart von Alkoholen.

Alkohol	Produkt	Ausbeute %	F_p °C (Lit F_p)	Summenformel
H_3C-OH	6a	95	57-58 (56-57)	$C_{19}H_{32}O_2$ (292.4)
	6b	80	64-66 (70-72) [108]	$C_{21}H_{28}O_2$ (312.4)
C_2H_5-OH	7a	78	39-41	$C_{20}H_{34}O_2$ (306.5)
	7b	75	43-44	$C_{22}H_{30}O_2$ (326.5)
i-C_3H_7-OH	8a	62	30	$C_{21}H_{36}O_2$ (320.5)
	8b	61	62-64	$C_{23}H_{32}O_2$ (340.5)
t-C_4H_9-OH	9a	12	37-39	$C_{22}H_{38}O_2$ (334.5)
n-C_4H_9-OH	10b	62	33-35	$C_{24}H_{34}O_2$ (354.5)

Tab. 2: Spektroskopische und analytische Daten der (BChd)-OR und (PChd)-OR 6 - 10

Verbindung	IR (KBr) ν_{max} [cm^{-1}]			^{1}H-NMR (CCl_4) δ ppm					Elementaranalyse			
	t-Bu	C=O	C=C	t-Bu		R[c]	2/4-H	Aryl	C_{ber}	C_{gef}	H_{ber}	H_{gef}
6a	2942	1662	1642	0.89	1.20	3.13 (s,CH_3)	6.45		Lit. [107]			
6b	2924	1656	1635		1.26	3.32 (s,CH_3)	6.38	7.29	80.72	80.68	9.03	8.96
7a[a]	2954	1662	1641	0.93	1.24	3.27 (q,J= 6-7Hz,CH_2)	6.47		78.38	78.43	11.18	11.21
7b[a]	2949	1661	1640		1.25	3.48 (q,J= 7Hz,CH_2)	6.36	7.25	80.93	81.18	9.26	9.32
8a	2934	1661	1640	0.93	1.25	1.09 (d,J= 6Hz,$2CH_3$)	6.57		78.69	78.36	11.32	11.07
8b[b]	2950	1661	1639		1.27	3.67 (sept, J=6Hz,CH)	6.38	7.25	81.13	81.30	9.47	9.60
9a	2950	1656	1638	0.89	1.22	1.18 (s,t-Bu)	6.65		78.98	78.75	11.45	11.18
10b	2950	1661	1639		1.27	0.80-1.70 (m,CH_2-CH_2-CH_3)	6.41	7.32	81.30	81.45	9.67	9.72
						3.45 (t, J= 5-6Hz,CH_2)						

a) Die Signale der Methyl-Protonen der Ethoxy-Gruppe sind durch andere Signale teilweise verdeckt.

b) Die Signale der Methyl-Protonen der Isopropyl-Gruppe sind durch andere Signale teilweise verdeckt.

c) R = CH_3, CH_2-CH_3, $CH(CH_3)_2$, CH_2-CH_2-CH_2-CH_3, $C(CH_3)_3$

3.2.4. Synthese von N-geschützten Aminen, Aminosäurenitrilen und Aminosäureestern

N-[1,3,5-Tri-tert.-butyl-6-oxo-cyclohexdien-(1,4)-yl-3]-aminoacetonitril 15a

1.31 g (5 mmol) des Phenols 1a und 0.56 g (10 mmol) Aminoacetonitril werden in 150 ml Acetonitril (0.1 M $NaClO_4$) gelöst und mit 10 mmol (1.07 g) 2,6-Lutidin versetzt. Als Arbeitselektrode dient eine Kohleplatte. Bei 900 mV Anodenpotential sinkt die Anfangsstromstärke nach 3 h von 1.2 A auf 80 mA ab. Die Elektrolyse wird an dieser Stelle abgebrochen, obwohl Ausgangsphenol noch vorhanden ist.
Nach der allgemeinen Aufarbeitung und Säulentrennung können zwei Reaktionsprodukte isoliert werden:

a) 610 mg (39 %) p-Addukt 15a
Fp = 106-107°C (Petrolether 30-50°C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm} = 0.99 (s, t-Bu); 1.26 (s, 2 t-Bu); 3.30 (s, CH_2); 6.51 (s, 2/4-H)
IR (KBr): $\nu_{max}\,[cm^{-1}]$ = 3340 (NH); 2935 (t-Bu); 1655/1628 (CO)

$C_{20}H_{32}N_2O$ (316.5) $M^{\oplus}$ 316 (massenspektrometrisch)

Elementaranalyse:				
	Ber.	C 75.91	H 10.17	N 8.85
	Gef.	C 76.11	H 10.35	N 8.98

b) 130 mg (10 %) Benzoxazol 14a
Fp = 87-89°C, aus Petrolether 30-50°C

^{1}H-NMR (CCl_4): δ_{ppm} = 1.42 (s, t-Bu), 1.52 (s, t-Bu); 7.58 (d_{AB}, J_{AB} = 2.4 Hz, 1H); 7.74 (d_{AB}, J_{AB} = 2.4 Hz, 1H)
IR (KBr): $\nu_{max}\,[cm^{-1}]$ = 2950 (t-Bu); 2240 (CN)

$C_{16}H_{20}N_2O$ (256.3) $M^{\oplus}$ = 256 (massenspektrometrisch)

Elementaranalyse:				
	Ber.	C 74.96	H 7.86	N 10.92
	Gef.	C 75.23	H 7.97	N 11.17

[1,3,5-Tri-tert.-butyl-6-oxo-cyclohexdien(1,4)-yl-3]-N-methylaminoacetonitril 16a

1.31 g (5 mmol) des Phenols 1a werden in Gegenwart von 0.7 g (10 mmol) N-Methylaminoacetonitril unter den gleichen Bedingungen wie bei 15a angegeben oxidiert.
Es kann neben dem Chinol 11a nur das p-Addukt 16a als Öl isoliert werden.
Ausbeute: 250 mg (15 %)

^{1}H-NMR (CCl_4): δ_{ppm} = 1.04 (s, t-Bu); 1.27 (s, 2 t-Bu); 2.61 (s, CH_3); 3.51 (s, CH_2); 6.62 (s, 2/4-H)
IR (CCl_4): ν_{max} [cm^{-1}] = 2940 (t-Bu); 1659/1640 (CO)

$C_{21}H_{34}N_2O$ (330.5) $M^{\oplus}$ = 330 (massenspektrometrisch)

Elementaranalyse Ber. C 76.31 H 10.36 N 8.47
Gef. C 76.20 H 10.57 N 8.65

N-[1,3,5-Tri-tert.-butyl-6-oxo-cyclohexadien(1,4)-yl-(3)]-n-propylamin 17a

1.31 g (5 mmol) Phenol 1a werden in Gegenwart von 2.4 g (20 mmol) n-Propylamin unter den gleichen Bedingungen wie bei 15a angegeben oxidiert.
Nach 3 h Elektrolyse ist das Ausgangsphenol ganz umgesetzt. Die DC-Prüfung zeigt, daß zwei Additionsprodukte entstanden sind. Durch Säulentrennung an Kieselgel und präparative Dünnschichtchromatographie mit Petrolether/Dichlormethan werden die beiden Produkte getrennt und gereinigt.

a) 840 mg (47 %) 17a, das als gelbes Öl ausfällt und zur Charakterisierung in das Hydrochlorid überführt wird.
Fp: 213-215°C (Hydrochlorid), aus Ether.

^{1}H-NMR (CCl_4): δ_{ppm} = 0.93 (s, t-Bu); 1.22 (s, 2 t-Bu); 0.65-1.6 (m, CH_2-CH_3, teilweise verdeckt); 2.27 (t, J = 6-7 Hz, CH_2); 6.94 (s, 2/4-H).
IR (KBr): ν_{max} [cm^{-1}] = 1664, 1625 (CO)

$C_{21}H_{38}ClNO$ (356.0) $M^{\oplus}-36$ = 320 (massenspektrometrisch)

Elementaranalyse: Ber. C 70.85 H 10.75 N 3.93 Cl 9.95
Gef. C 70.65 H 10.83 N 3.94 Cl 10.08

b) 380 mg (29 %) Benzoxazol 37a als gelbes Öl

^{1}H-NMR (CCl_4): δ_{ppm} = 1.35 (s, t-Bu); 1.47 (s, t-Bu); 2.94 (q, J = 7 Hz, CH_2); 7.18 (d_{AB}, $J_{AB} \sim$ 2 Hz, 1H); 7.48 (d_{AB}, $J_{AB} \sim$ 2 Hz, 1H)

Die Signale der Methyl- und Methylen-Protonen der n-Propyl-Gruppe sind durch die Signale der t-Butyl-Gruppe verdeckt.

Elementaranalyse: Ber. C 78.71 H 9.71 N 5.40
Gef. C 78.79 H 9.81 N 5.25

N-[1,3,5-Tri-tert.-butyl-6-oxo-cyclohexadien(1,4)-yl-3]-aminosäureester 19a, 21a und 23a

5.24 g (20 mmol) Phenol 1a, 40 mmol Aminosäureethylester und 40 mmol 2,6-Lutidin werden in 200 ml Acetonitril/0.1 M $NaClO_4$ gelöst und unter Einleitung von N_2 an Pt-Netzelektroden elektrolysiert.

E_{ox} = 1200 mV I_A = 900 mA

Nach dem Durchgang von 2 F/Mol wird die Elektrolyse abgebrochen, obwohl Ausgangsphenol noch vorhanden ist, da die Oxidation bis zum völligen Verbrauch des Ausgangsphenols nur zur Erhöhung der Ausbeute an Nebenprodukt (Chinol) führt. Die Reaktionslösung wird nach der allgemeinen Methode aufgearbeitet und das Produktgemisch durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Dichlormethan in die einzelnen Komponenten aufgetrennt. Zu den Ausbeuten, spektroskopischen und analytischen Daten siehe Tabelle 3 und 4.

Tab. 3: Ausbeuten und analytische Daten der Produkte aus der Oxidation des Phenols 1a in Gegenwart von Aminosäureestern

Aminosäure-ester	Produkte	F_p [°C]	Ausbeute [%]	Elementaranalyse $C_{Ber.}$	$C_{Gef.}$	$H_{Ber.}$	$H_{Gef.}$	$N_{Ber.}$	$N_{Gef.}$	Summenformel
H-Gly-OEt	19a a)	166-168	29	71.60	71.45	9.91	9.87	4.17	4.12	$C_{20}H_{33}NO_3$ (335.5)
H-Ala-OEt	20a	116-118	22	71.73	71.97	10.11	10.22	6.69	6.66	$C_{25}H_{42}N_2O_3$ (410.6)
	21a a)	134-136	38.5	72.16	72.07	10.09	10.14	4.00	4.19	$C_{21}H_{35}NO_3$ (349.5)
H-Aib-OEt	22a	146-148	35.5	72.18	72.06	10.25	10.27	6.47	6.71	$C_{26}H_{44}N_2O_3$ (432.6)
	23a	65-66	39	73.61	73.70	10.55	10.29	3.57	3.36	$C_{24}H_{41}NO_3$ (391.6)

a) 19a und 21a wurden als schwach gelbe Öle erhalten, die durch Verseifung mit 0.2 N NaOH/Methanol in die kristallinen Säuren (BChd)-Gly-OH und (BChd)-Ala-OH übergeführt wurden. F_p und Elementaranalyse beziehen sich auf die verseiften Produkte.

Tab. 4: Spektroskopische Daten der Verbindungen 19a - 23a

Verbindung	IR (KBr) ν[cm^{-1}]					^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm						
	NH	t-Bu	C=O	C=C		t-Bu		Ethyl	CH_3	R^1, R^2 e)	NH	2/4-H
19a a)	3360	2940	1705	1668	1648	1.14	1.33			4.02(s,CH_2-Gly)		6.75
20a b)c)	3370	2940	1728	1655	1635	0.92	1.23	4.20 (q,J=7Hz, CH_2)	1.62			6.53
21a d)	3400	2975	1705	1668	1645	1.01	1.20 1.25			2.93 (q,J=7 Hz CH)	5.36	6.49
22a d)c)	3400	2970	1728	1658	1637	0.89	1.22	4.16 (q, J=7Hz, CH_2)	1.56	1,54(s, $2CH_3$)		6,45
23a d)	3460	2930	1728	1653	1630	0.96	1.17	4.13 (q, J=7Hz, CH_2)		1.12(s, $2CH_3$)	2.33	6.60

a) ^{1}H-NMR-Spektrum in CD_3OD aufgenommen

b) Die Signale der Methylenprotonen der Ethylgruppe und des Protons am C_α-(Ala) sind durch andere Signale teilweise verdeckt

c) Die ^{13}C-NMR-Spektren der Verbindungen 20a und 22a sind in Kap. III zusammengestellt

d) Die Signale der Methylprotonen der Ethylgruppe sind durch andere Signale teilweise verdeckt

e) R^1,R^2 sind die Substituenten am C_α-Atom der Aminosäuren

N-[1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien-(1,4)-yl-3]-aminosäureester 19b, 21b und 23b

2.85 g (10 mmol) Phenol 1b , 20 mmol Aminosäureethylester und 2.14 g (20 mmol) 2,6-Lutidin werden in 150 ml Dichlormethan/0.1 M $(Et)_4NBF_4$ gelöst und die Lösung 5 min mit N_2 gesättigt.

Das Anodenpotential wird am Anfang so gewählt, daß nicht mehr als 130 mA fließen (ca. +1000 mV). Im Laufe der Elektrolyse nimmt die Stromstärke ab; das Oxidationspotential wird dann schrittweise auf +1300 mV gebracht. Während der gesamten Elektrolysezeit darf die Stromstärke 130 mA nicht übersteigen, da Zersetzung des Dichlormethans stattfinden kann.

Nach Durchgang von ca. 2.3 F/Mol wird die Elektrolyse beendet. Der nach der allgemeinen Aufarbeitungsmethode erhaltene ölige Rückstand besteht aus Additionsprodukt und 2,6-Lutidin. Zur Reinigung genügt in der Regel Filtration über eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Petrolether 60-90°C/Dichlormethan 2:1).

Zu den Ausbeuten, den spektroskopischen und analytischen Daten siehe Tabellen 5. und 6.

Tab. 5: Ausbeuten und analytische Daten der Produkte der Oxidation des Phenols 1b in Gegenwart von Aminosäureestern

Aminosäure-ester	Produkte	F_p [°C]	Ausbeute [%]	Elementaranalyse $C_{Ber.}$	$C_{Gef.}$	$H_{Ber.}$	$H_{Gef.}$	$N_{Ber.}$	$N_{Gef.}$	Summenformel
H-Gly-OEt	19b a)	167-168	90	74.33	73.94	8.02	8.07	3.94	3,88	$C_{21}H_{29}NO_3$ (355.5)
H-L-Ala-OEt	21b a)	181-183	94	74.76	74.58	8.45	8.50	3.79	3.79	$C_{23}H_{31}NO_3$ (369.5)
H-Aib-OEt	23b	88-89	97	75.87	75.96	9.06	9.18	3.42	3.53	$C_{26}H_{37}NO_3$ (411.6)

a) 19b und 21b werden als Öle erhalten, die durch Verseifung mit 1 N NaOH in die kristallinen Säuren (PChd)-Gly-OH und (PChd)-Ala-OH übergeführt werden. Fp und Elementaranalyse beziehen sich auf die verseiften Produkte.

Tab. 6: Spektroskopische Daten der Verbindungen 19b, 21b und 23b

Verbindung	IR (KBr) $\nu[cm^{-1}]$				^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm c)					
	NH	t-Bu	C=O	C=C	t-Bu	Ethyl	R^1,R^2	NH	2/4-H	Aryl
19b b)	3420	2975	1712	1665/1645	1.21		3.38 (s,CH_2)	7.84 (s,breit)	6.64	7.35-7.62 (m)
21b b) a)	3410	2975	1712	1665/1642	1.16 1.22		3.24 (q, J=7Hz, CH)	7.15 (s,breit)	6.49(d) 6.60	7.32-7.65 (m)
23b	e)	2980	1724	1662/1643	1.21	1.26(t, J=7.2Hz) 4.18(q, J=7.2Hz)	1.27 (s, $2CH_3$)	2.69 (s,breit)	6.72	7.23-7.50 (m)

a) Die Signale der Protonen am C_β-Ala sind durch andere Signale teilweise verdeckt

b) Die angegebenen Daten gelten für (PChd)-Gly-OH und (PChd)-L-Ala-OH

c) R^1,R^2 sind die Substituenten am C_α-Atom der Aminosäuren

d) Im Bereich 6.49-6.60 erscheinen die Signale der 2/4-Protonen als Multiplett

e) Die NH-Bande erscheint schwach und verbreitert

3.2.5. Oxidation des Phenols 1a in Acetonitril in Gegenwart von BOC-Gly und BOC-Aib

1.31 g (5 mmol) Phenol 1a, 5 mmol BOC-Gly oder BOC-Aib und 1.07 g (10 mmol) 2,6-Lutidin werden in 150 ml Acetonitril/0.1 M $NaClO_4$ gelöst und nach Sättigung mit N_2 an Pt-Netzelektroden elektrolysiert.

E_{ox} = +1200 mV I_A = 500-700 mA

Nach kurzer Zeit fällt die Stromstärke auf 100 mA zurück. Es wird dann auf 0 V gepulst und bis zum Durchfluß von ca. 2 F/Mol weiter elektrolysiert.

Die DC-Prüfung zeigt, daß das Ausgangsprodukt fast vollständig verbraucht ist und neben dem Chinol 11a zwei Hauptprodukte entstanden sind. Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether 60-90°C/Dichlormethan Gemische führt zur Trennung der beiden Additionsprodukte:

a) Elektrolyse in Gegenwart von BOC-Gly

Man erhält: 540 mg (34 %) des Acetamides 24a

Fp = 192-194°C (Petrolether 60-90)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm} = 1.00 (s, t-Bu); 1.25 (s, 2t-Bu); 2.01 (s, CH_3) 5.88 (s, breit, NH); 6.52 (s, 2/4-H)

IR (KBr): ν_{max} [cm^{-1}] = 3330 (NH); 2970 (t-Bu), 1650 (C=O, breit)

$C_{20}H_{33}NO_2$ (319.5) $M^{\oplus}$ = 319 (massenspektrometrisch)

Elementaranalyse: Ber. C 75.19 H 10.41 N 4.38
Gef. C 74.87 H 10.29 N 4.22

600 mg (25 %) des p-Adduktes 25a

Fp = 144-146°C (Petrolether 60-90)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm} = 0.97 (s, t-Bu); 1.24 (s, 2t-Bu); 1.54 (s, t-BOC); 2.65 (s, CH_3); 4.34 [s, CH_2(Gly)]; 6.53 (s, 2/4-H)

IR (KBr): ν_{max} [cm^{-1}] = 3320 (NH); 2940 (t-Bu); 1742, 1665, 1640 (CO, C=C)

$C_{27}H_{44}N_2O_5$ (476.6) $M^{\oplus}$ = 476 (massenspektrometrisch)

Elementaranalyse: Ber. C 68.03 H 9.30 N 5.87
Gef. C 68.14 H 9.57 N 5.77

b) Elektrolyse in Gegenwart von BOC-Aib
550 mg (34.5 %) des Acetamids 24a (Daten siehe oben)
580 mg des p-Adduktes 26a
Fp = 151-153°C (Petrolether 60-90)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm} =0.98 (s, t-Bu), 1.23 (s, 2t-Bu); 1.54 [s, $2CH_3$(Aib)]; t-BOC ; 2.08 (s, CH_3); 6.54 (s, 2/4-H)
IR (KBr): ν_{max} [cm^{-1}] =3320 (NH); 2940 (t-Bu); 1740, 1665/1640 (CO, C=C)

$C_{29}H_{48}N_2O_5$ (504.7) $M^{\oplus}$= 504 (massenspektrometrisch)

Elementaranalyse: Ber. C 69.01 H 9.58 N 5.65
Gef. C 69.13 H 9.96 N 5.66

3.2.6. Synthese von N-BOC und N-Z-Aminosäurechinolester 27 - 34

5 mmol Phenol 1a oder 1b, 10 mmol der N-BOC-oder N-Z-Aminosäure und 10 mmol (2.14 g) 2,6-Lutidin werden in 150 ml Dichlormethan/0.1 M $(Et)_4NBF_4$ gelöst und die Lösung mit N_2 gesättigt. Das Anodenpotential wird am Anfang der Elektrolyse so gewählt, daß nicht mehr als 130 mA fließen (ca. 1000 mV). Im Laufe der Elektrolyse nimmt die Stromstärke ab; das Oxidationspotential wird dann schrittweise auf +1300 mV gebracht. Dabei darf die Stromstärke 130 mA nicht übersteigen.
Nach dem Durchfluß von 2.5 F/Mol wird die Elektrolyse abgebrochen und die Reaktionslösung nach der allgemeinen Methode aufgearbeitet. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether 60-90/Dichlormethan 2:1 - 0:1 wird das Produktgemisch aufgetrennt.
Produktverteilung und spektroskopische Daten sind in Tab. 7, 8 und 9 zusammengefaßt.

Tab. 7: BOC- und Z-Aminosäure-chinolester durch elektrochemische Oxidation der Phenole 1a und 1b in Gegenwart von BOC- und Z-Aminosäuren

Phenol	Aminosäure	Produkte	Ausbeute [%]	Fp [°C]	Summenformel	
1a	BOC-Ala	27a	37.5	122-124	$C_{26}H_{43}NO_5$	(449.6)
	BOC-Aib	28a	39	156-158	$C_{27}H_{45}NO_5$	(463.7)
	Z-Gly	29a	20	83-84	$C_{28}H_{39}NO_5$	(469.6)
		30a	32	97-99	$C_{28}H_{39}NO_5$	(469.6)
	Z-Ala	31a	19	106-108	$C_{29}H_{41}NO_5$	(483.6)
		32a	34	122-124	$C_{29}H_{41}NO_5$	(483.6)
	Z-Aib	33a	10	109-111	$C_{30}H_{43}NO_5$	(497.7)
		34a	40	145-146	$C_{30}H_{43}NO_5$	(497.7)
1b	Z-Gly	29b a)	66	-	$C_{30}H_{35}NO_5$	(489.6)
		30b b)	3	-	$C_{30}H_{35}NO_5$	(489.6)
	Z-Ala	31b a)	62	-	$C_{31}H_{37}NO_5$	(503.6)
	Z-Aib	33b	6	132	$C_{32}H_{39}NO_5$	(517.7)
		34b	77	136-138	$C_{32}H_{39}NO_5$	(517.7)

a) 29b und 31b bilden eine glasige Masse, die oberhalb 40°C flüssig wird. Die beiden Produkte können durch Säulenchromatographie gereinigt werden.

b) 30b wird aus dem Reaktionsgemisch durch Kristallisation aus Petrolether 60-90°C/Benzol erhalten. Die Kristalle enthalten noch Benzol und zerfließen beim Trocknen bei 60°C im Vakuum.

Tab. 8: Spektroskopische und analytische Daten der N-geschützten Aminosäurechinolester 27 - 34

Verbindung	IR (KBr) ν [cm^{-1}]				Elementaranalyse					
	NH	t-Bu	C=O	C=C	$C_{ber.}$	$C_{gef.}$	$H_{ber.}$	$H_{gef.}$	$N_{ber.}$	$N_{gef.}$
27a	3375	2980	1744,1687	1668/1649	69.45	69.69	9.63	9.76	3.11	3.14
28a	3360	2950	1729,1708	1665/1644	69.94	69.95	9.78	9.94	3.02	3.01
29a	3420	2980	1732,1715	1682	71.61	71.47	8.37	8.52	2.98	3.01
30a	3350	2970	1712,1698	1667/1646	71.61	71.84	8.37	8.57	2.98	3.04
31a	3380	2980	1728,1717	1684	72.02	72.27	8.54	8.69	2.89	2.90
32a	3330	2940	1730,1717	1660/1642	72.02	72.20	8.54	8.72	2.89	2.86
33a	3320	2935	1718,1705	1670	72.40	72.23	8.70	8.91	2.81	3.04
34a	3330	2970	1728,1717	1665/1645	72.40	72.18	8.70	8.58	2.81	3.17

Tab. 9: ^{1}H-NMR-Spektren der N-geschützten Aminosäurechinolester 27 - 34

Verbindung	t-Bu			R^1, R^2 b)	NH	CH_2(Bzl)	2/4-H	Aryl
27a a)	0.99	1.26	1.45	4.30 (q,J=7Hz,CH)	5.18 (d,breit)	-	6.40(d,J=3Hz,1H) 6.58(d,J=3Hz,1H)	-
28a	0.97	1.23	1.43	1.53 (s, $2CH_3$)	5.05 (s,breit)	-	6.52	-
29a	0.94	1.14	1.24	4.00 (d,breit,J= 5.4Hz,CH_2)	5.56 (t,breit)	5.18	5.82(d,J=2.4Hz,1H) 6.85(d,J=2.4Hz,1H)	7.30
30a	0.94		1.22	3.94 (d,breit,J= 6Hz,CH_2)	5.53 (t,breit)	5.16	6.46	7.32
31a	0.95	1.14	1.23	1.47(d, J= 7Hz,CH_3) 4.17-4.67 (m,CH)	5.34 (d,breit)	5.12	5.78(d,J=2.5Hz,1H) 6.87(d,J=2.5Hz,1H)	7.37
32a	0.96		1.22	1.45(d,J=7Hz, CH_3) 4.15-4.65 (m,CH)	5.42 (d,breit)	5.11	6.36(d,J=3Hz,1H) 6.50(d,J=3Hz,1H)	7.37
33a	0.91	1.14	1.22	1.58 (s,$2CH_3$)	5.50 (s,breit)	5.05	5.80(d,J=2.5Hz,1H) 6.81(d,J=2.5Hz,1H)	7.30
34a	0.95		1.23	1.59 (s,$2CH_3$)	5.44 (s,breit)	5.09	6.50	7.39

Tab. 9 Fortsetzung

Verbindung	t-Bu		R^1, R^2 b)	NH	CH_2(Bzl)	2/4-H	Aryl
29b	1.00	1.24	3.98 (d,breit,J=4.8Hz,CH_2)	5.43 (t,breit)	5.03	6.26(d,J=2Hz,1H) 7.05(d,J=2Hz,1H)	7.24(s,5H) 7.36(s,5H)
30b		1.21	3.93 (d,breit,J=5Hz,CH_2)	5.30 (s,breit)	5.01	6.55	7.25(s,breit 10H)
31b	1.02	1.24	1.51(d,J=7Hz,CH_3) 4.44(q,J=7Hz,CH)	5.41 (d,breit)	5.04	6.29(d,J=2Hz,1H) 7.07(d,J=2Hz,1H)	7.29(s,5H) 7.39(s,5H)
33b	0.98	1.24	1.59 (s,2CH_3)	5.45 (s,breit)	5.02	6.27(d,J=2Hz,1H) 7.07(d,J=2Hz,1H)	7.28(s,5H 7.39(s,5H)
34b		1.23	1.62 (s,2CH_3)	5.32 (s,breit)	5.08	6.58	7.32(s,breit 10H)

a) Die Signale der Methyl-Protonen des Alanins sind durch andere Signale teilweise verdeckt
b) R^1,R^2 sind die Substituenten am C_α-Atom der Aminosäuren

4. Spaltung von Schutzgruppen

4.1. Umsetzung von N-[1,3,5-Tri-tert.-butyl-6-oxo-cyclohexadien(1,4)-yl-3]-aminosäurederivaten mit Trifluoressigsäure

N-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-glycin 35

480 mg (1.5 mmol) 15a werden bei 0°C mit 3 ml Trifluoressigsäure versetzt und 24 h bei -10°C stehen gelassen. Anschliessend wird Trifluoressigsäure im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand mehrmals mit Petrolether 60-90°C behandelt; dabei fällt ein farbloses Pulver aus, das aus Petrolether 60-90°C umkristallisiert wird.
Ausbeute: 370 mg (88 %) 35, Fp = 117-118°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm} = 1.32 (s, 2 t-Bu); 4.20 (s, CH_2); 7.12 (s, 2/6-H); 8.37 (sb, NH, OH);
IR (KBr): ν_{max} [cm^{-1}] = 3580 (OH), 2940 (t-Bu), 1665 (CO)

$C_{16}H_{25}NO_3$ (279.4) $M^{\oplus}$ = 279 (massenspektrometrisch)

Elementaranalyse: Ber. C 68.78 H 9.01 N 5.01
Gef. C 68.98 H 9.32 N 5.09

Umsetzung von 15a mit TFA bei 25°C

960 mg (3 mmol) 15a werden mit 7 ml TFA versetzt und bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Die überschüssige TFA wird im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird wieder mit Petrolether 60-90°C behandelt. Beim Einengen fällt ein farbloses Pulver aus, das abfiltriert wird. Das Filtrat besteht aus einem Gemisch zweier Produkte (38 und 35), die durch Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt werden (Elutionsmittel: Dichlormethan/Petrolether 60-90°C, 2:1).
Ausbeute: 35: 180 mg (21 %) (Daten siehe oben.)
38: 840 mg (65 %) Fp = 198-200°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm} = 1.37 (s, t-Bu); 1.41 (s, 2 t-Bu); 4.27 (s, CH_2); 5.97 (sb, NH)[a]; 7.06 (s, 2/6-H)
a) mit D_2O austauschbar

IR (KBr): ν_{max} [cm^{-1}] = 3620 (OH), 3360 (NH), 2950 (t-Bu) 1675 (C=O)

$C_{22}H_{33}F_3N_2O_3$ (430.5) $M^{\oplus}$ = 430 (massenspektrometrisch)

Elementaranalyse: Ber. C 61.38 H 7.72 N 6.52 F 13.23
Gef. C 61.15 H 7.87 N 6.59 F 12.87

N-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-α-aminoisobuttersäureethylester 40

600 mg (ca. 1.5 mmol) 23a werden unter den gleichen Bedingung der Umsetzung von 35 mit TFA umgesetzt und die Reaktionslösung analog aufgearbeitet.
Ausbeute: 450 mg (84.5 %) 40, Fp = 171-172°C (aus PE 60-90)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm} = 1.19 (t, J = 7 Hz, CH_3); 1.38 (s, t-Bu); 1.51 [s, $2CH_3$ (Aib)]; 4.14 (q, J = 7 Hz, CH_2); 7.26 (s, 2/6-H); 7.51 (sb, NH, OH)
IR (KBr): ν_{max} [cm^{-1}] = 3480 (OH), 2945 (t-Bu), 1740 (CO), 1674 (C=C)

$C_{20}H_{33}NO_3$ (335.5) $M^{\oplus}$ = 335 (massenspektrometrisch)

Elementaranalyse: Ber. C 71.60 H 9.91 N 4.17
Gef. C 71.87 H 10.12 N 3.92

4.2. Elektrochemische Abspaltung der 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl-Gruppe

a) Elektrolyse von 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl-α-aminoisobuttersäureester 40

300 mg (0.89 mmol) des Esters 40 werden in 100 ml Acetonitril/0.1 M $NaClO_4$ gelöst , mit 1 g Na_2CO_3 versetzt und in einer geteilten Zelle (Abb. 9) an der Pt-Netzelektrode unter Einleitung von N_2 elektrolysiert.
E_{ox} = +400 mV I_A = 210 mA

Die Reaktionslösung färbt sich anfänglich gelb und wird langsam dunkelgelb. Nach ca. 1 h sind 117 A/s geflossen, und die Stromstärke ist auf 3 mA zurückgefallen. Die Elektrolyse wird beendet und die Reaktionslösung eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether extrahiert und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum bleibt ein gelbes Öl, das aufgrund des ^{1}H-NMR-Spektrums als das Chinonimin 41 identifiziert werden kann.
Ausbeute: 290 mg (98 %)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm} =1.25 (s, t-Bu); 1.29 (s, t-Bu); 1.66 (s, $2CH_3$-Aib); 4.21 (q, J = 6 Hz, CH_2); 6.80 (d_{AB}, J_{AB} = 3 Hz); 6.95 (d_{AB},J_{AB}= 3 Hz, 1 H)
Die Signale der Methyl-Protonen der Ethylgruppe sind teilweise verdeckt. Das Chinonimin 41 wird dann in 5 ml Ethanol gelöst und unter Zusatz von 2 ml konz. HCl hydrolysiert. Es bildet sich sofort eine gelborange Farbe. Nach kurzem Erhitzen auf 50°C wird die Lösung eingeengt. Der feste Rückstand wird mit Ether ausgeschüttelt. Es bleibt ein farbloses Pulver, das durch Vergleich mit einer authentischen Probe als Aib-OEt·HCl identifiziert werden kann (Fp, R_F-Wert).
Aus der Etherphase erhält man quantitativ das p-Benzochinon 12 (Identität durch Fp und ^{1}H-NMR).

b) Anodische Oxidation des 2,6-Di-tert.-butyl-4-n-propylaminophenols

790 mg (3 mmol) des p-Aminophenols werden in 80 ml Acetonitril/0.1 M $NaClO_4$ gelöst und mit 1 g Na_2CO_3 versetzt. Es wird in einer geteilten Zelle (Abb. 9) an der Pt-Netzelektrode unter Stickstoff elektrolysiert.

E_{ox} = +200 mV I_A = 800 mA

Beim Anlegen des Anodenpotentials färbt sich die Lösung rot. Diese Farbe bleibt während der ganzen Elektrolyse erhalten. Nach 1.5 h fällt die Stromstärke auf 2 mA ab. Die Elektrolyse wird beendet, das Acetonitril entfernt und der Rückstand mit Ether extrahiert. Trocknen und Einengen der Etherpahse leifert 500 mg (64 %) eines dunkelroten Öls (p-Chinonimin).

^{1}H-NMR (CCl_4): δ_{ppm} = 1.01 (t, J = 7 Hz, CH_3); 1.31 (s, 2 t-Bu); 1.81 (m, CH_2); 3.71 (t, J = 7 Hz, CH_2); 6.84 (d, J = 3 Hz, 1 H); 7.06 (d, J = 3 Hz, 1 H)

Die Hydrolyse des p-Chinonimins mit Methanol/HCl analog zu 41 liefert quantitativ p-Benzochinon 12 und n-Propylamin-hydrochlorid

4.3. Acidolytische Abspaltung der 1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien-(1,4)-yl- 3 -Gruppe

411 mg (1 mmol) 23b werden mit 4 ml 90 %-Trifluoressigsäure-Lösung in Dichlormethan versetzt und 15 min gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand dreimal mit Petrolether 60-90°C behandelt. Man erhält farblose Nadeln, die abfiltriert werden.
Ausbeute: 240 mg (98 %) Fp = 102-103°C

Durch Vergleich mit einer authentischen Probe kann festgestellt werden, daß es sich um H-Aib-OEt·TFA handelt. Das Filtrat wird nun mehr eingeengt. Aus dem öligen Rückstand erhält man bei -25°C mit Petrolether 30-50°C 45.

Ausbeute: 82 % Fp = 74-75°C (Zers.)[+)]

^{1}H-NMR (CCl_4): δ_{ppm} = 1.39 (s, t-Bu); 4.84 (s, breit, OH); 6.70 (d, 1 H, J ∿ 2.4 Hz); 6.99 (d, 1 H, J ∿ 2.4 Hz); 7.17-7.41 (m, Aryl)

$C_{18}H_{17}F_3O_3$ (338.3) $M^{\oplus}$ = 338 (massenspektrometrisch)

4.4. Reduktive Entfernung der 1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien-(1,4)-yl- 3 -Gruppe

a) mit Zink/Salzsäure

410 mg (10 mmol) PChd-Aib-OEt werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 0.5 g Zink-Staub versetzt. Bei starkem Rühren werden dann 2 ml konz. HCl zugetropft. Nach 30 min wird die Lösung mit 20 ml H_2O verdünnt und das Ethanol im Vakuum entfernt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether ausgeschüttelt und abgetrennt. Trocknen der Etherphase mit Na_2SO_4 und Einengen liefert 270 mg (96 %) Phenol 1b (durch Vergleich mit einer authentischen Probe identifiziert. Fp: 101°C, ^{1}H-NMR und R_F-Wert).
Die wässrige Phase wird mit 1 N NaOH alkalisch gemacht und 1 h bei 25°C gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgenutscht; das Filtrat mit 1 N HCl neutralisiert und auf eine Säule mit Kationenaustauscher (Dowex 50 WX8) gegeben. Durch Eluieren mit Wasser wird Natriumchlorid weitgehend entfernt. Die freie Aminosäure wird mit 1 M NH_3-Lösung eluiert.
Ausbeute: 85 mg (65 %) H-Aib-OH (durch Vergleich mit einer authentischen Probe identifiziert).

[+)] Zersetzung beim Trocknen im Vakuum bei 30°C für die Elementaranalyse

4.5. Umsetzung der N-(Z)-aminosäure-[1,3,5-tri-tert.-butyl-6-oxo-cyclohexadien(1,4)-yl]ester 30a, 32a und 34a mit TFA

1 mmol der Z-Aminosäureester 30a, 32a oder 34a wird in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 5 ml TFA versetzt. Nach 30 min wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Petrolether 60-90°C behandelt. Dabei kann die Z-Aminosäure als farbloses kristallines Pulver erhalten werden. Aus der Petroletherphase lassen sich 160 mg (70 %) p-Benzochinon 12 gewinnen.
Ausbeute an Z-Aminosäure: 73 %
p-Benzochinon und Z-Aminosäure werden durch Vergleich mit authentischen Proben identifiziert (Fp, R_F-Wert, ^{1}H-NMR)

4.6. Umsetzung der N-(Z)-aminosäure-[1,5-di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenylcyclohexadien(1,4)yl]ester 30b, 32b und 34b mit TFA

Setzt man die Ester 30b, 32b oder 34b unter den gleichen Bedingungen wie oben mit TFA/CH_2Cl_2 1:1 um, so ist die Reaktion schon nach 15 min beendet.
Nach der Aufarbeitung wie auf Seite 134 erhält man die beiden Spaltprodukte.
Ausbeute: Z-Aminosäure 97 %
45 78 % Fp = 74 - 75°C

Z-Aminosäure und 45 werden durch Vergleich mit authentischen Proben identifiziert.

4.7. Umsetzung der Z-Aminosäure-o-chinolester 29a-b und 31a-b mit Trifluoressigsäure

Synthese der o-Hydroxyphenylester 42a-b und 43a-b

1 mmol Z-Aminosäure-o-chinolester 29 oder 31 wird mit 4 ml Trifluoressigsäure versetzt und 12 h bei 0°C stehen gelassen. Nach Entfernen von TFA wird der ölige Rückstand mit heißem Petrolether 60-90°C mehrmals behandelt. Dabei fällt ein farbloses Pulver aus, das abfiltriert wird. Umkristallisieren aus Petrolether 60-90°C/Toluol liefert die reinen Produkte.

42a: Ausbeute = 380 mg (92%) Fp = 156-158°C
$C_{24}H_{31}NO_5$ (413.5) $M^{\oplus}$ = 413 (massenspektrometrisch)
Elementaranalyse: Ber. C 69.71 H 7.55 N 3.38
Gef. C 69.83 H 7.69 N 3.41

42b: Ausbeute = 390 mg (89%) Fp = 162-163°C
$C_{26}H_{27}NO_5$ (433.5) $M^{\oplus}$ = 433 (massenspektrometrisch)
Elementaranalyse: Ber. C 72.03 H 6.27 N 3.23
Gef. C 71.74 H 6.34 N 3.37

43a: Ausbeute = 400 mg (94%) Fp = 105-106°C
$C_{25}H_{33}NO_5$ (427.6) $M^{\oplus}$ = 427 (massenspektrometrisch)
Elementaranalyse: Ber. C 70.23 H 7.78 N 3.27
Gef. C 70.46 H 8.02 N 3.29

43b: Ausbeute = 375 mg (84%) als gelbes Öl (durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt)
$C_{27}H_{29}NO_5$ (447.5) $M^{\oplus}$ = 447 (massenspektrometrisch)
Elementaranalyse: Ber. C 72.46 H 6.54 N 3.13
Gef. C 72.29 H 6.72 N 3.04

5. Synthese der Testpeptide

5.1. Synthese von Alanyl-glycin

a) N-[1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien(1,4)-yl-3]-L-alanyl-glycinmethylester (PChd)-L-Ala-Gly-OMe

700 mg (2 mmol) (PChd)-L-Ala-OH und 270 mg (2 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) werden in 10 ml Dichlormethan gelöst mit 150 mg (2 mmol) H-Gly-OMe·HCl und 202 mg (2 mmol) N-Methylmorpholin in 10 ml Dichlormethan versetzt. Bei 0°C werden 2.2 ml Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)-Lösung (C = 1 mol/l in Dichlormethan) zugesetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Bei Raumtemperatur wird dann weitere 12 h gekuppelt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird abgenutscht und mit wenig Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird anschließend mit Lösungen von Citronensäure (5 %), $NaHCO_3$ (5 %) und Wasser gewaschen. Trocknen mit Na_2SO_4 und Einengen liefert ein leicht gelbes Öl, das bei Zusatz von Petrolether bei -30°C kristallisiert.

Ausbeute: 785 mg (89 %) Fp = 73-74°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm} = 1.12 (s, t-Bu); 1.30 (s, t-Bu); 1.94 (s, breit, NH); 3.09 [q, J = 7 Hz, C_αH-(Ala)]; 3.75 (s, CH_3-O); 4.01-4.14 [2d, J ∿ 2 Hz, CH_2 (Gly)]; 6.31-6.61 (m, 2/4-H); 7.29-7.67 (m, C_6H_5); 8.03 (t, breit, NH)

$C_{26}H_{36}N_2O_4$ (440.6) Ber. C 70.88 H 8.23 N 6.35
Gef. C 70.80 H 8.41 N 6.19

b) L-Alanyl-glycin (L-Ala-Gly-OH)

660 mg (1.5 mmol) PChd-L-Ala-Gly-OMe werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 5 ml (5 mmol) 1 N NaOH verseift. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit 1 N HCl auf pH 3 eingestellt und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit 5 %-$NaHCO_3$-Lösung gewaschen und

mit Na_2SO_4 getrocknet. Einengen liefert eine glasige amorphe Masse, die jedem Kristallisationsversuch widersteht.

Zur Abspaltung der PChd-Gruppe wird das Produkt der Verseifung in 20 ml Methanol gelöst und mit 200 mg Katalysator (Pd/C 10 %) versetzt. Nach 3 h Hydrierung wird der Katalysator abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether extrahiert und die wässrige Phase abgetrennt.

Trocknen der Etherphase mit Na_2SO_4 und Entfernen des Ethers liefert 380 mg (91 %) Phenol 1b (durch Vergleich mit einer authentischen Probe identifiziert). Die wässrige Phase wird eingeengt und der feste Rückstand aus Wasser/Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 190 mg (89 %) L-Ala-Gly-OH

$[\alpha]_D^{23}$ = +51.3 [Lit[109] $[\alpha]_D^{23}$ = +51.2 (c = 2.5 in H_2O)]

R_F (III) = 0.25

(III) = n-Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1

5.2. Synthese von L-Prolyl-L-Leucyl-glycinamid (L-Pro-L-Leu-Gly-NH_2)

a) N-[1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien(1,4)-yl-3]-L-prolinbenzylester (PChd)-L-Pro-OBzl)

2.82 g (10 mmol) Phenol 1b werden in Gegenwart von (20 mmol) L-Prolinbenzylester analog zur Darstellung von 23b anodisch oxidiert.

Ausbeute: 55 % Fp: 144-145°C (aus Methanol)

R_F(I) = 0.29 $[\alpha]_D^{20}$ = +55.3 (c = 0.9 Ethanol)

(I) = Dichlormethan/Petrolether (3:2)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm} = 1.12 (s, t-Bu); 1.30 (s, t-Bu); [1.65-2.28 m, 3 CH_2 (Pro)]; 3.47 [t, J = 6 Hz, $C_\alpha H$ (Pro)]; 5.15 [q, J = 12 Hz, CH_2(Bzl)]; 6.57 (d, J = 3 Hz, 1 H); 6.78 (d, J = 3 Hz, 1 H); 7.31 (s, C_6H_5); 7.20-7.61 (m, C_6H_5)

$C_{32}H_{39}NO_3$ (485.7) $M^{\oplus}$= 485 (massenspektrometrisch)

Elementaranalyse: Ber. C 79.14 H 8.09 N 2.88
Gef. C 79.30 H 8.29 N 2.85

^{13}C-NMR-Spektrum: siehe Kap. IV

b) N-[1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien(1,4)-yl-3]-L-prolin (PChd-L-Pro-OH)

2.42 g (5 mmol) PChd-L-Pro-OBzl werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 5 ml 1 N NaOH versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit 1 N HCl neutralisiert und auf pH 3 eingestellt. Nach Abziehen von Methanol wird mit Essigester extrahiert und mit 5 %-$NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird anschließend mit Na_2SO_4 getrocknet und erneut eingeengt.

Ausbeute: 1.12 g (57 %) Fp =81-82°C
R_F(II) = 0.56 $[\alpha]_D^{20}$ = +183.8 (c = 1 Ethanol)
(II) = Chloroform/Methanol (8:1)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm} =1.14 (s, t-Bu); 1.34 (s, t-Bu); 1.65-2.28 [m, 3 CH_2(Pro)]; 3.42 [t, breit, C_αH(Pro)]; 6.56 (d, J = 3 Hz, 1 H); 6.85 (d, J = 3 Hz, 1 H); 7.43 (s, breit, C_6H_5)

$C_{25}H_{33}NO_3$ (395.6) $M^{\oplus}$= 395 (massenspektrometrisch)

Elementaranalyse: Ber. C 75.91 H 8.40 N 3.54
Gef. C 76.07 H 8.24 N 3.39

^{13}C-NMR: siehe Kap. IV

c) N-[1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien(1,4)-yl-(3)]-L-Leucinbenzylester (PChd-L-Leu-OBzl)

5.64 g (20 mmol) Phenol 1b werden in Gegenwart von 40 mmol L-Leucinbenzylester analog zur Darstellung von 23b anodisch oxidiert.

Ausbeute: 8.91 g (89 %) Fp = 86-87°C(aus Methanol)
R_F(I) = 0.41 $[\alpha]_D^{20}$ =-169.5 (c = 1 Ethanol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm} =0.87 d, J = 6.6 Hz, CH_3(Leu) ; 0.91 [d, J = 3.6 Hz, CH_3(Leu)] ; 1.20 (s, 2 t-Bu); 1.45-2.25 [m, CH-CH_2(Leu)]; 2.41 (s, breit, NH); 3.15 [t, J = 7 Hz, C_αH (Leu)]; 5.15 [q, J = 12-13 Hz, CH_2(Bzl)]; 6.40-6.42 (d, J = 3 Hz, 1 H); 6.57 (d, J = 3 Hz, 1 H); 7.32-7.62 (m, C_6H_5); 7.25 (s, C_6H_5)

^{13}C-NMR: siehe Kap. IV

$C_{33}H_{43}NO_3$ (501.7) $M^{\oplus}$= 501 (massenspektrometrisch)

Elementaranalyse: Ber. C 79.00 H 8.64 N 2.79
Gef. C 79.04 H 8.75 N 3.02

d) N-[1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien(1,4)-yl-(3)]-Leucin (PChd-L-Leu-OH)

5.01 g PChd-L-Leu-OBzl werden analog zu PChd-L-Pro-OBzl in 40 ml Methanol gelöst und mit 10 ml 1 N NaOH verseift.
Ausbeute: 2.46 g (60 %) Fp = 131-133°C
R_F(II) = 0.69 $[\alpha]_D^{20}$ =-185.3 (c = 1.05 Ethanol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ_{ppm} =0.91 (d, J = 7 Hz, CH_3-Leu); 0.96 [d, J = 7 Hz, (CH_3-Leu)]; 1.19 (s, t-Bu); 1.21 (s, t-Bu); 1.49 [t, breit, CH_2(Leu)]; 1.75-2.28[m, C_αH(Leu)]; 3.18 [t, J = 6.6 Hz, C_αH(Leu)]; 6.44-6.39 (d, J = 3 Hz, 1 H); 6.54-6.59 (d, J = 3 Hz, 1 H); 6.77 (s, breit, NH); 7.31-7.64 (m, C_6H_5)

$C_{26}H_{37}NO_3$ (411.6) $M^{\oplus}$= 411 (massenspektrometrisch)

Elementaranalyse: Ber. C 75.87 H 9.06 N 3.40
Gef. C 75.77 H 9.18 N 3.34

^{13}C-NMR: siehe Kap. IV

e) N-[1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexdien(1,4)-yl-3]-L-Leucylglycinamid (PChd-L-Leu-Gly-NH_2)

2.05 g (5 mmol) (PChd)-Leu-OH werden in 20 ml Dichlormethan gelöst, mit 675 mg (5 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und 370 mg (5 mmol) H-Gly-NH_2 versetzt. Unter Rühren und bei 0°C werden 5 ml Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)-

Lösung (c = 1 mol/l in Dichlormethan) zugesetzt. Man rührt 1 h bei 0°C und weitere 12 h bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Nach Aufnahme in Essigester wird mit Lösungen von Citronensäure (5 %), $NaHCO_3$ (5 %) und Wasser gewaschen und die Essigesterphase mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Einengen wird das erhaltene Öl aus Ether/Petrolether 30-50°C kristallisiert.

Ausbeute: 1.98 g (85 %) Fp = 148°C

R_F(II) = 0.58 $[\alpha]_D^{20}$ = +51.2 (c = 0.4 Ethanol)

Aminosäureanalyse:	Ber.	Leu 1.00	Gly 1.00	
	Gef.	Leu 1.00	Gly 1.06	
$C_{28}H_{41}N_3O_3$ (467.6)	Ber.	C 71.91	H 8.83	N 8.98
	Gef.	C 71.89	H 9.01	N 9.13

^{13}C-NMR: siehe Kap. IV

f) L-Leucyl-glycinamid-trifluoracetat (L-Leu-Gly-$NH_2 \cdot CF_3COOH$)

1.15 g (ca. 2.5 mmol) (PChd)-L-Leu-Gly-NH_2 werden mit 10 ml 50 %-Trifluoressigsäure-Dichlormethan-Lösung versetzt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand dreimal mit Diethylether behandelt. Der ausgefallene Niederschlag wird von der Etherphase abgetrennt und mit Methanol/Diethylether erneut als Pulver erhalten, das bei Abfiltrieren zerfließt. Da es chromatographisch rein war, wurde es für die Kupplung zum Tripeptid verwendet.

Ausbeute: 720 mg (96 %) L-Leu-Gly-NH_2-CF_3COOH

g) N-[1,5-Di-tert.-butyl-6-oxo-3-phenyl-cyclohexadien-(1,4)-yl-3]-L-prolyl-L-leucyl-glycinamid (PChd-L-Pro-L-Leu-gly-NH_2)

980 mg (2 mmol) (PChd)-ProH werden, in 20 ml Dichlormethan gelöst, mit 338 mg (2.5 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol 720 mg (2.4 mmol) H-L-Leu-Gly-$NH_2 \cdot CF_3COOH$ und 252 mg N-Methylmorpholin versetzt. Nach Zugabe von 2.5 ml Dicyclo-

hexylcarbodiimid(DCC)-Lösung(c = 1 mol/l in Dichlormethan) wird 1 h bei 0°C und weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Kupplung beendet und die Reaktionslösung wie im Fall von (PChd)-L-Leu-Gly-NH_2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 1.0 g (75 %) Fp = 116-118°C (Ether/Petrolether 30-50°C)

R_F(II) = 0.54 $[\alpha]_D^{20}$ = +70.5 (c = 1 Ethanol)

Aminosäureanalyse:	Ber.	Pro 1.00	Leu 1.00	Gly 1.00
	Gef.	Pro 0.97	Leu 1.00	Gly 1.03

$C_{33}H_{48}N_4O_4$ (564.8)	Ber.	C 70.28	H 8.56	N 9.92
	Gef.	C 70.51	H 8.73	N 9.93

^{13}C-NMR: siehe Kap. IV

h) L-Prolyl-L-leucyl-glycinamid (H-L-Pro-L-Leu-Gly-NH_2)

850 mg (1.5 mmol) (PChd)-Pro-Leu-Gly-NH_2 werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 400 mg Pd/C-Katalysator (10 %) versetzt. Nach 3 h Hydrierung bei Normaldruck wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird dreimal mit Ether und Wasser ausgeschüttelt. Trocknen der Etherphase mit Na_2SO_4 und Einengen liefert 380 mg (91 %) Phenol 1b.

Die wässrige Phase wird im Vakuum eingeengt:

360 mg (85 %) Tripeptid als farbloses Pulver

Fp = 120°C (Lit[111] 120°C)

R_F = 0.35 (n-Butanol/Eisessig/Wasser, 4:1:1)

$[\alpha]_D^{20}$ = -55.4 (c = 2, H_2O)

Aminosäureanalyse:	Ber.	Pro 1.00	Leu 1.00	Gly 1.00
	Gef.	Pro 1.01	Leu 1.02	Gly 1.00

5.2. Benzyloxycarbonyl-L-alanyl-L-leucin-ethylester (Z-Ala-Leu-OEt)

900 mg (2 mmol) Z-Alanin-1-hydroxyphenylester 42b werden in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst. Nach Zugabe von 470 mg (2.5 mmol) H-Leu-OEt·HCl und 253 mg (2.5 mmol) N-Methylmorpholin wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Man engt ein, nimmt den öligen Rückstand in Essigester auf und wäscht ihn mit Lösungen von 1 N HCl, $NaHCO_3$ (5 %) und Wasser. Trocknen der Essigesterphase mit Na_2SO_4 und Einengen liefert ein schwach gelbes Öl, das an Kieselgel mit Dichlormethan und Dichlormethan/Ether (1:1) aufgetrennt wird.
Ausbeute: 450 mg (93 %) 3-tert.-Butyl-5-phenyl-brenzcatechin
Fp = 98.99°C (Lit[53]: 100-101°C)

^{1}H-NMR (CCl_4): δ_{ppm} =1.39 (s, t-Bu); 4.98 (s, breit, OH); 5.51 (s, breit, 1 H); 6.66 (d, J = 2.5 Hz, 1 H); 7.01 (d, J = 2.5 Hz, 1 H); 7.11-7.52 (m, C_6H_5)

600 mg (82 %) Z-L-Ala-L-Leu-OEt
Fp = 55°C (Lit[110]: 51°C) $[\alpha]_D^{25}$ = 37.4 (c = 2, Ethanol)

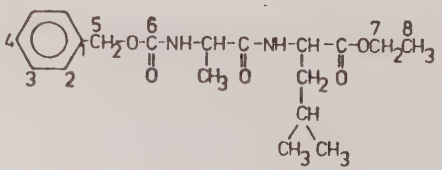
Aminosäureanalyse: Ber. Ala 1.00 Leu 1.00
Gef. Ala 0.96 Leu 1.00

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) von Z-L-Ala-L-Leu-OEt:

CO(Ala)	CO(Leu)	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
172.5	172.0	136.1	127.8	128.3	127.9	66.7	155.7	61.1

C-8	C_α-(Ala)	C_β-(Ala)	C_α-(Leu)	C_β-(Leu)	C_γ-(Leu)
14.0	50.3	18.6	50.7	41.2	24.7

$C_{\delta a}$-(Leu)	$C_{\delta b}$-(Leu)
22.6	21.8



6. Elektrochemische Spaltung von Schutzgruppen

6.1. Spaltung der 4-Methoxybenzyl- und Benzylgruppe durch direkte elektrochemische Oxidation

5 mmol MBzl-Aminosäureethylester, MBzl-Val-Gly-OEt oder Bzl-Val-Gly-Oet werden in 150 ml Acetonitril/0.1 M $NaClO_4$ gelöst und unter Einleitung von Stickstoff in einer geteilten Zelle (Abb.9) an der Pt-Elektrode elektrolysiert. Oxidationspotential: +1200 mV/-1200mV; Pulsverhältnis 10:3
Anfangsstromstärke : 400 mA
Nach Durchgang von 2.5 F/Mol wird die Elektrolyse beendet. Die Reaktionslösung wird eingeengt, der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird sodann mit Na_2SO_4 getrocknet und wieder eingeengt. Aus dem öligen Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel der Aldehyd isoliert.(Elutionsmittel: Petrolether/Dichlormethan 2:1 - 1:1)
Die wässrige Phase wird zunächst auf eine Kationenaustauscher-Säule (H^+-Form Dowex 50 WX8) gegeben und mit Wasser solange eluiert, bis das Eluat neutral ist. Die Aminosäure bzw. das Dipeptid wird mit 1 M NH_3-Lösung eluiert. Der Nachweis der Spaltprodukte gelingt durch Vergleich mit authentischen Proben (^{1}H-NMR, R_F-Wert und F_p).
Zu den Ausbeuten siehe Tabelle 10.

Tab. 10: Produktverteilung der direkten anodischen Spaltung der Benzyl- und 4-Methoxybenzylgruppe

Verbindung	Ausbeute [%] Aldehyd	Aminosäure/Peptid
MBzl-Ala-OEt	46	21
MBzl-Aib-OEt	44.5	41
MBzl-Val-Gly-OEt	39	23
Bzl-Val-Gly-OEt	37	20

6.2. Spaltung der 4-Methoxybenzyl- und Benzylgruppe durch indirekte elektrochemische Oxidation

480 mg (1 mmol) Tris(4-bromphenyl)amin werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst, zu 150 ml Acetonitril/0.1 M $NaClO_4$ zugefügt und in den Anodenraum der geteilten Zelle (Abb. 9) gebracht. Der Kathodenraum enthält Acetonitril (0.5 M $NaClO_4$). Nach Anlegen eines Anodenpotentials von +900 mV (vs $Ag/Ag^{\oplus}$) tritt eine blaue Farbe auf. Bei Zugabe von 5 mmol MBzl-Aib-OEt, MBzl-Val-Gly-OEt oder Bzl-Val-Gly-OEt und 5 mmol 2,6-Lutidin entfärbt sich zunächst die Lösung. Nach dem Durchfluß von 1,3-2.0 F/Mol wird die Elektrolyse beendet. Die Lösung im Anodenraum wird eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert . Die organische Phase wird sodann mit Na_2SO_4 getrocknet und wieder eingeengt. Aus dem Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel der Aldehyd isoliert (Elutionsgemisch: Petrolether/Dichlormethan 2:1 - 1:1).
Die wässrige Phase wird zunächst auf eine Kationenaustauschersäule ($H^{\oplus}$-Form Dowex 50 WX8)gegeben und mit Wasser solange eluiert, bis das Eluat neutral ist. Die Aminosäure bzw. das Dipeptid wird mit 1 M NH_3-Lösung eluiert. Der Nachweis der Spaltprodukte gelingt durch Vergleich mit authentischen Proben (^{1}H-NMR, Fp und R_F-Wert).
Zu den Ausbeuten siehe Tabelle 11 .

Tab. 11 : Produktverteilung der indirekten anodischen Spaltung der Benzyl- und 4-Methoxybenzylgruppe

Verbindung	Ausbeute [%] Aldehyd	Aminosäure/Peptid
MBzl-Aib-OEt	84	53
MBzl-Val-Gly-OEt	75	47.5
Bzl-Val-Gly-OEt	53	31

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. W. Snipes, S. Person, A. Keith und J. Cupp, Science 188, 64 (1975)

2. A.N. Saprin, E.V. Klochko, V.M. Chibrikin, K.E. Kruglyakova und N.M. Emanuel, Biofizika 11, 443 (1966); C.A. 65, 6019 (1966)

3. N.P. Konovalova, G.N. Bogdanov, L.S. Vasil'eva, L.M. Donova, A.A. Matoleva und N.M. Emanuel, Dokl. Akad. Nauk SSSR 168, 1419 (1966); C.A. 65, 9522 (1966).

4. A.N. Saprin, K.E. Kruglyakova und N.M. Emanuel, Fr. Mosk. Obshchest. Ispyt. Prir. 32, 197 (1970); C.A. 73, 96696 (1970)

5. R.B. Wilson, N.S. Kula, P.M. Neuberne und M.W. Conner, Exp. Mol. Pathol. 18, 357 (1973); C.A. 79, 114282 (1973)

6. F.J. Vermillon und J.A. Pearl, J. Electrochem. Soc. 111, 1392 (1964)

7. A.B. Suttie, Tetrahedron Lett. 1969, 953

8. A. Ronlán und V.D. Parker, J. Chem. Soc. (C) 1971, 3214

9. A. Ronlán, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1971, 1643

10. V.D. Parker und A. Ronlán, J. Electronal. Chem. Interfac. Electrochemistry 30, 502 (1971)

11. A. Nilsson, A. Ronlán und V.D. Parker, J. Chem. Soc. (C) 1973, 2337

12. A. Nilsson, U. Palmquist, T. Pettersson, A. Ronlán, J. Chem. Soc., Perkin I, 1978, 696

13. J.A. Richards, P.E. Whitson und D.H. Evans, J. Electroanal.Chem. Interfac. Electrochemistry 63, 311 (1975)

14. J.A. Richards und D.H. Evans, J. Electroanal. Chem. Interfac. Electrochemistry 81, 171 (1977)

15. S. Berger und A. Rieker, Org. Magn. Resonance 4, 857 (1972)

16. A. Rieker, E.-L. Dreher, H. Geisel und M.H. Khalifa, Synthesis 1978, 851

17. M.H. Khalifa und A. Rieker, J. Chem. Res. [S] 1977, 316; J. Chem. Res. [M] 1977, 3619

18. E. Wünsch in Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie, Band XV/1, S. 265, Thieme, Stuttgart 1974

19. V.G. Mairanovsky, Angew. Chem. 88, 283 (1976)

20. B. Speiser und A. Rieker, J. Electroanal. Chem. 102, 373 (1979)

21. B. Speiser und A. Rieker, in Vorbereitung

22. A. Rieker, Tetrahedron Lett. 1969, 2611

23. V. Weißkopf und H. Perst, Liebigs Ann. Chem. 1978, 1634

24. E. Adler, J. Dahlén und G. Westin, Acta Chem. Scand. 14, 1580 (1960)

25. K. Dimroth, H. Perst, K. Schlömer und K. Worschech, Chem. Ber. 100, 629 (1967)

26. A. Rieker in Houben-Weyl-Müller, Band VII/3b, S. 529, G. Thieme Verlag Stuttgart, 1979

27. G.W. Rotermund in Houben-Weyl-Müller, Band IV/1b, S. 242, G. Thieme Verlag Stuttgart, 1979

28. E. Adler, K. Holmberg und L.-O. Ryrfors, Acta Chem. Scand. [B], 888 (1976)

29. C.P. Falstlaw, A.W. Johnson und T.J. King, J. Chem. Soc. 1963, 2422

30. F.W. Steuber und K. Dimroth, Chem. Ber. 99, 258 (1966)

31. J. Bracht, Dissertation, Universität Tübingen 1977

32. E.-L. Dreher, Dissertation, Universität Tübingen 1979

33. J. Ramachandran und C.H. Li, J.Org.Chem. 28, 173 (1963)

34. V.V. Somayajulu und N.V. Subba Rao, Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A 59, 396 (1964); C.A. 62, 1639f (1965)

35. A. Rieker, Tetrahedron Lett. 1969, 2611

36. E.A. Mayeda und L.L. Miller, Tetrahedron 1972, 3375

37. Y. Abe, Bull. Chem. Soc. Jap. 18, 93 (1943)

38. F. Wessely und H. Budzikiewicz, Tetrahedron 1959,345

39. H.J. Cahnmann und T. Matsuura, J. Amer. Chem. Soc. 82, 2055 (1960)

40. T. Matsuura und A. Nishinaga, J. Org. Chem. 27, 3072 (1962)

41. T. Matsuura, A. Nishinaga und H.J. Cahnmann, J. Org. Chem. 27, 3620 (1962)

42. T. Matsuura, A. Nishinaga, K. Ogura und K. Omura, J. Org. Chem. 34, 550 (1969)

43. A. Rieker, Chem. Ber. 98, 715 (1965)

44. A. Rieker, Habilitationsschrift, Universität Tübingen 1967

45. N. Zeller, Dissertation, Universität Tübingen 1968

46. A. Rieker und N. Zeller, Tetrahedron Lett. 1968, 4969

47. R. Hollenstein und W.v. Philipsborn Helv. Chim. Acta 55, 2030 (1972)

48. A. Nishinaga, K.Nakamura, K. Yoshida und T. Matsuura Chem. Lett. 1977, 303

49. A. Rieker, W. Rundel und H. Kessler, Z. Naturforsch. 24b, 547 (1969)

50. J. Derkosch und W. Kaltenegger, Monatsheft Chem. 99, 877 (1959)

51. K. Dimroth, W. Umbach und H. Thomas, Chem. Ber. 100, 132 (1967)

52. B. Speiser und A. Rieker, J. Chem. Res. [S] 314, [M] 3601, 1977

53. G.I. . Moore und A.R. Kirk, J. Org. Chem. 44, 925 (1979)

54. M.H. Khalifa, Diplomarbeit, Universität Tübingen 1976

55. E.A. Mayeda, J. Amer. Chem. Soc. 97, 4012 (1975)

56. K.Murayama und K. Murakami, Bull. Chem. Soc. Jap. 41, 1401 (1968)

57. L.L. Miller, J.F. Wolf und E.A. Mayeda, J. Amer. Chem. Soc. 93, 3306 (1971)

58. E.A. Mayeda, L.L. Miller und J.F. Wolf, ibid 94, 6811 (1972)

59. S. Czernecki und G. Gorson, Tetrahedron Lett. 1978, 4113

60. S.M. Weinreb, G.A. Ephing, R. Corni und M. Reitano, J. Org. Chem. 40, 1356 (1975)

61. K. Bames und C.K. Mann, J. Org. Chem. 32, 1474 (1967)

62. R.F. Dapo und C.K. Mann, Anal. Chem. 35, 677 (1963)

63. C.D. Russell, Anal. Chem. 35, 1291 (1963)

64. N.L. Weinberg und E.A. Brown, J. Org. Chem. 31, 4058 (1966)

65. W. Schmidt und E. Steckhan, Angew. Chem. 91, 851 (1979)

66. J.W. Sease und R.C. Reed, Tetrahedron Lett.1975, 393

67. H. Lund, M.-A. Michel und J. Simonet, Acta Chem. Scand., B28, 900 (1974)

68. H. Lund, M.-A. Michel und J. Simonet, Acta Chem. Scand. B29, 231 (1975)

69. H. Lund und J. Simonet, J. Electroanal. Chem. 65, 205 (1975)

70. E. Steckhan und J. Wellmann, Angew. Chem. 88, 306 (1976);

71. J. Wellmann und E. Steckhan, Chem. Ber. 110, 3561 (1977)

72. W. Schmidt und E. Steckhan, Angew. Chem. 91, 850, 851 (1979)

73. E. Schröder und K. Lübke, "The Peptides" Academic Press, New York a. London (1965)

74. M. Bodanszky und V.J. du Vigneaud, J. Amer. Chem. Soc. 81, 2504 (1959)

75. E. Wünsch, "Synthese von Peptiden", in Houben-Weyl-Müller, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974

76. H.D. Jakubke und M. Jeschkert, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Akademieverlag Berlin 1973

77. F.M. Finn und K. Hoffmann in H. Neurath und R.L. Hill: "The Peptides", Vol. II, Academic Press, New York 1976

78. M. Bodanszky, Y.S. Klausner und M.A. Ondetti, "Peptide Synthesis", Second ed., Wiley, New York 1976

79. E. Bayer, M. Eckstein, K. Hägele, W.A. König, W. Brüning, M. Hagenmaier und W. Parr, J. Amer. Chem. Soc. 92, 1735 (1970)

80. E. Bayer und M. Mutter, Nature 237, 512 (1972)

81. E. Bayer und M. Mutter, Chem. Ber. 107, 1344 (1974)

82. M. Mutter, Dissertation, Universität Tübingen 1972

83. M. Mutter, H. Mutter, R. Uhmann und E. Bayer, Biopolymers 15, 917 (1976)

84. J.C. Sheehan und G.P. Hess, J. Amer. Chem. Soc. 77, 1067 (1955)

85. R.A. Boissonas, Helv. Chim. Acta 34, 873 (1951)

86. Th. Wieland, W. Kern und R. Sehring, Ann. Chem. 569, 117 (1950)

87. Th. Curtius, Chem. Ber. 35, 3226 (1902)

88. G.T. Young und J.H. Jones, J. Chem. Soc. [C], 436 (1968)

89. G. Wendlberger in Houben-Weyl-Müller "Synthese von Peptiden II", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974

90. Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, Band IV, S. 340

91. L. Eberson und K. Nyberg, Acta Chem. Scand. 18, 1567 (1964)

92. L. Eberson und B. Olofsson, Acta Chem. Scand. 23, 2355 (1969)

93. K. Ley, Angew. Chem. 74, 871 (1962)

94. A. Nishinaga, K. Nakamura, T. Matsuura, A. Rieker, D. Koch und R. Grießhammer, Tetrahedron 1979, 2493

95. A. Rieker und K. Scheffler, Liebigs Ann. Chem. 689, 78 (1965)

96. F. Zymalkowski, "Katalytische Hydrierungen", F. Enke Verlag, Stuttgart, 1965

97. N.R. Plotrikoff, F.N. Minard und A.J. Kastin, Neuroendocrinology 14, 271 (1974)

98. A.F.Pearlmutter, E. Rapino und M. Saffran, Neuroendocrinology 15, 106 (1974)

99. H.N. Bhargava, R. Walter, R.F. Ritzmann, T.C. Rainbow, L.B. Flexner und W.A. Keiroy, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75, 4573 (1970)

100. R. Walter, R.F. Ritzmann, H.N. Bhargava und L.B. Flexner, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 518 (1979)

101. H.O. House, E. Feng und N.P. Peat, J. Org. Chem. 36, 2371 (1971)

102. A. Rieker und P. Ziemek, Z. Naturforsch. 20b, 640 (1965)

103. G.A. Nikiforov und V.V. Ershov, Izv. Akad. SSSR 1964, 176; C.A. 60, 9188 (1964)

104. M. Bergmann und L. Aervas, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 65, 1192 (1932)

105. M.T. Leplawy, D.S. Jones, G.W.Kenner und R.C.Sheppard Tetrahedron 1960, 39

106. P. Quitt, J. Hellerbach und K. Vogler, Helv. Chim. Acta 46, 327 (1963)

107. E. Müller, K. Ley und W. Kiedaisch, Chem. Ber. 87, 1605 (1954)

108. E. Müller, A. Schick, K. Scheffler, Chem. Ber. 92, 474 (1959)

109. W. Grassmann und E. Wünsch, Chem. Ber. 91, 449 (1958)

110. H. Zalin und N.H. La France, Liebig Ann. Chem. 630, 37 (1960)

111. R.A. Boissonnas, St. Guttmann, P.A. Jaquenoud, J.-P. Waller, Helv. Chim. Acta 38, 1491 (1955)

112. M. Brenner, M.R. Müller und W. Pfister, Helv. Chim. Acta 33, 568 (1950)
M. Brenner und W. Huber, Helv. Chim. Acta 36, 1109 (1953)

113. W.Voëlter,G.Jung, E. Breitmaier und E Bayer, Z. Naturforsch. 26b,213 (1971)

114. R. Oekonomopolus, Dissertation, Universität Tübingen (1978)

115. L. Zervas,M. Winitz und J.P. Greenstein, J. Org. Chem. 22, 1515 (1957)

116. H.Frank, G.J. Nicholson und E. Bayer, J.Chromatogr. Sci. 15, 174 (1977)

LEBENSLAUF

30. Juni 1952:	geboren in Tozeur/Tunesien Vater: Hechmi ben KHALIFA, Landwirt Mutter: Khadija KHALIFA, geb. Sessi
Oktober 1957 - Juni 1963	Volksschule in Tozeur
Oktober 1963 - Juni 1966	Gymnasium: Lycée du Bardo de Tunis
Oktober 1966 - Juni 1969	Gymnasium: Lycée Ibn Scharraf de Tunis, im Juni 1969 mit der Reifeprüfung (Baccalauréat) abgeschlossen
Oktober 1969	Aufnahme des Studiums im Fach Physik/Chemie an der Ecole Nationale d'Ingenieurs de Tunis (ENIT)
1. Dezember 1969 - 31. März 1970	Studienwechsel nach Deutschland, Besuch des Goethe-Instituts in Staufen i.Br.
April 1970	Immatrikulation an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen für das Fach Chemie als DAAD-Stipendiat
19. Oktober 1972	Diplomvorprüfung abgeschlossen
April 1975	Zulassung zum Studium im Fach Pharmazie
Mai 1975	Mündliche Diplomprüfung in Chemie abgeschlossen
Juli 1975 - August 1976	Anfertigung der Diplomarbeit bei Prof. Dr. A. Rieker
November 1976 - April 1979	Anfertigung der vorliegenden Dissertation am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen

unter der Anleitung von Prof.
Dr. A. Rieker
"Anodische Oxidation von Phenolen/
Elektrochemische Einführung und
Abspaltung von Schutzgruppen für
die Peptidsynthese

April 1979 Aufnahme des Pharmazie-Studiums

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren

Bayer, Braun, Breitmaier, Kemmler-Sack, Krüger, Lindner, Mauser, Müller, Oberhammer, Oelkrug, Pauschmann, Rieker, Rüdorff, Rundel, Seelig, Stegmann, Stumpp, Suhr und Zeil.